Die Kortikoid-Myopathie

Herbert Hierstetter

1979

AUS DER NEUROLOGISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. A. Schrader

DIE KORTIKOID-MYOPATHIE

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Herbert Hierstetter

aus Schwandorf

München 1979

Mit Genehmigung des Fachbereichs Medizin der
Universität München

Berichterstatter: Professor Dr. F. Láhoda
Mitberichterstatter: Professor Dr. A. Schrader
Dekan: Professor Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 26. Juni 1979

UNIV.
LEIDEN
BIB.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	5
2.	Verantwortliche Präparate	7
2.1.	Chemische und pharmakologische Beschreibung	7
	2.1.1. Prednison und Prednisolon	7
	2.1.2. Methyl-Prednisolon und Methylen-Prednisolon	8
	2.1.3. Triamcinolon	8
	2.1.4. Dexamethason und Betamethason	8
	2.1.5. Paramethason	11
	2.1.6. Fluocortolon	11
2.2.	Pharmakodynamisches Verteilungsmuster	11
2.3.	Dosishöhe und Behandlungsdauer	13
3.	Klinisches Bild	16
3.1.	Symptomatologie und Häufigkeit	16
3.2.	Klinisch-chemische Befunde	18
	3.2.1. Serum- und Muskelenzymaktivitäten	18
	3.2.2. Die pathologische Kreatinurie	19
	3.2.3. Proteinkatabolismus und Aminazidurie	20
3.3.	Elektromyographische Veränderungen	22
4.	Histopathologie und Histochemie	24
4.1.	Die normale Skelettmuskelfaser	24
4.2.	Lichtmikroskopische Befunde	25
	4.2.1. Morphologische Veränderungen	25
	4.2.2. Histochemische Befunde	27
4.3.	Elektronenoptische Befunde	27
	4.3.1. Vermehrte Glykogenablagerung	27
	4.3.2. Veränderungen an den Zellkompartimenten	28
	4.3.3. Schäden am kontraktilen Apparat	32
5.	Prognose und Therapie	34
6.	Diskussion	36
7.	Zusammenfassung	42
8.	Literaturverzeichnis	44

1. Einleitung

Die Myopathie als unerwünschte Nebenwirkung einer Kortikoid-Therapie ist schon seit langem bekannt. Sowohl die pathologische Überproduktion von endogenen als auch die therapeutische Verabreichung von exogenen Glukokortikoiden in hoher Dosierung kann zu einer Myopathie führen.

CUSHING (35) erwähnte bereits 1932 bei 5 der 12 von ihm beschriebenen Fälle Schwäche und Atrophie der Skelettmuskulatur. Einer von CUSHING'S Patienten war sogar so schwach, daß er "keinen Bleistift mehr halten und nicht mehr selber essen konnte". Ein Jahr später berichtete MARBURG (106) über einen Patienten mit CUSHING-Syndrom, bei dem vorwiegend die Beckengürtelmuskulatur betroffen war. Wie verschiedene Untersuchungen zeigten, dürften ca. 80 % aller Patienten mit M. CUSHING einen Befall der Skelettmuskulatur aufweisen (117, 126, 163).

Die Isolierung des ersten Nebennierenrindenhormons, des Corticosterons, gelang 1936. Eine entscheidende Rolle für die synthetische Herstellung von Steroidhormonen spielten die Entdeckung des Cortisons 1939 durch REICHSTEIN (133) und die Synthese dieses Hormons 1946 durch SARETT (137). Im Jahre 1948 führte HENCH (75) das Cortison in die Therapie ein, und bereits 1950 wurde auf die Muskelschwäche als eine der zahlreichen Nebenwirkungen der Kortikoid-Behandlung hingewiesen (17). Diese Beobachtung wurde in der Folgezeit von zahlreichen Autoren bestätigt, und der Begriff der "Kortikoid-Myopathie" bürgerte sich ein (1, 5, 6, 12, 13, 18, 26, 30, 39, 54, 65, 73, 90, 101, 135, 138, 157, 161). Die Auswirkungen der Glukokortikoide auf die Skelettmuskulatur wurden auch tierexperimentell weitgehend erforscht, z.B. am Kaninchen (2, 7, 38, 48, 49, 50, 56, 59, 134, 140, 142, 153, 155), am Hund (53), an der Maus (54, 68, 113, 158), an der Ratte (24, 36, 63, 64, 94, 110, 120, 124, 128, 136, 152, 156, 162) und am Meerschweinchen (81, 118).

Elektromyographische sowie bioptische Befunde zeigten, daß es sich um einen primären Befall des quergestreiften Muskels, also um eine echte Myopathie handelt (3, 104, 117).

2. Verantwortliche Präparate

2.1. Chemische und pharmakologische Beschreibung

Entsprechend ihrer pharmakodynamischen Wirkung werden Glukokortikoide gegen verschiedene allergische und rheumatische Erkrankungen sowie andere im mesenchymalen Gewebe ablaufende Prozesse eingesetzt (26, 42, 47, 119, 135). Dafür stehen fluorierte und nicht-fluorierte Substanzen zur Verfügung (Abb. 1 und 2). Ihnen gemeinsam ist das Grundgerüst der natürlich vorkommenden Nebennierenrinden-Steroide Cortisol und Cortison.
Folgende Merkmale sind für die Wirksamkeit dieser Hormone erforderlich (67):

a) eine Doppelbindung zwischen den Kohlenstoffatomen C_4 und C_5,
b) eine Ketogruppe am C_3,
c) eine Oxy- bzw. Hydroxygruppe am C_{11},
d) eine α-ständige Hydroxygruppe am C_{17},
e) eine β-ständige Ketoseitenkette am C_{17}.

Die pharmazeutische Industrie hat aus den natürlich vorkommenden Nebennierenrinden-Hormonen Cortison und Cortisol mehrere neue Verbindungen mit stärkerer Aktivität synthetisiert. Auch das Mineralokortikoid Corticosteron wurde für therapeutische Zwecke modifiziert. Im folgenden werden die wichtigsten im Handel befindlichen Glukokortikoide besprochen.

2.1.1. Prednison und Prednisolon

Diese Glukokortikoide sind gekennzeichnet durch Einführung einer zweiten Doppelbindung zwischen C_1 und C_2. Prednison leitet sich von Cortison, Prednisolon von Cortisol ab. Diese Änderung im Steroid-Molekül hat zu einer weitgehenden Eliminierung der Mineralokortikoid-

Wirkung geführt. Natriumretention und Kaliumverluste treten nur noch bei sehr hohen Dosierungen auf. Durch die Doppelbindung zwischen C_1 und C_2 wird die entzündungshemmende Wirkung gesteigert.

2.1.2. Methyl-Prednisolon und Methylen-Prednisolon

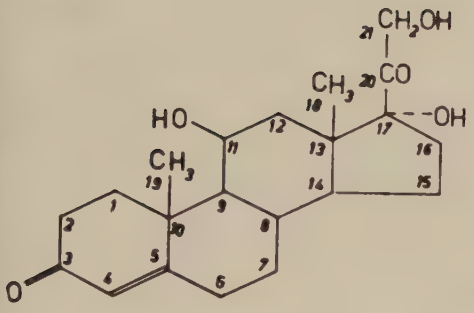
Methyl-Prednisolon unterscheidet sich vom Prednisolon durch Einführung einer zusätzlichen Methylgruppe in Position C_6, Methylen-Prednisolon durch eine Methylengruppe in C_{16}. Bei diesen Konfigurationen sind Mineralstoffwechselstörungen noch seltener zu erwarten als bei Prednison und Prednisolon. Die antiphlogistische Wirkung entspricht etwa der des Prednisolons.

2.1.3. Triamcinolon

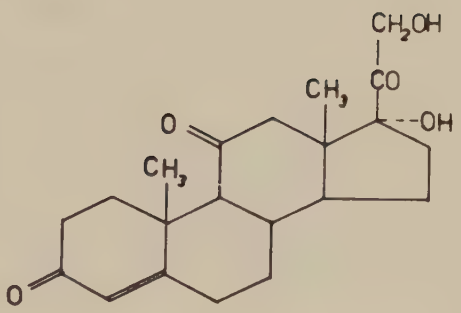
Triamcinolon ist charakterisiert durch eine 9-α-Fluorierung sowie eine 16-α-Hydroxylierung. Die Fluorierung hat Vor- und Nachteile. Einerseits wird die entzündungshemmende Wirkung weiter verstärkt, andererseits nehmen die unerwünschten Wirkungen erheblich zu. Durch die Hydroxylgruppe in C_{16} zeichnet sich Triamcinolon nicht nur durch das völlige Fehlen der Natriumretention, sondern sogar durch einen geringen natriuretischen Effekt aus.

2.1.4. Dexamethason und Betamethason

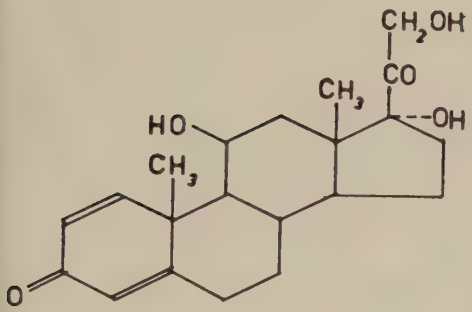
Bei diesen Glukokortikoiden handelt es sich um zwei stereoisomere Verbindungen mit 9-α-Fluorierung und Methylgruppen in C_{16}. Dexamethason besitzt die Methylgruppe in α-, Betamethason in β-Stellung. Die entzündungshemmenden Wirkungen sind sehr stark ausgeprägt und die mineralotropen Eigenschaften weitgehend aufgehoben.



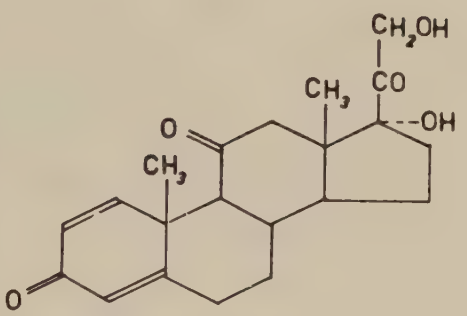
Cortisol



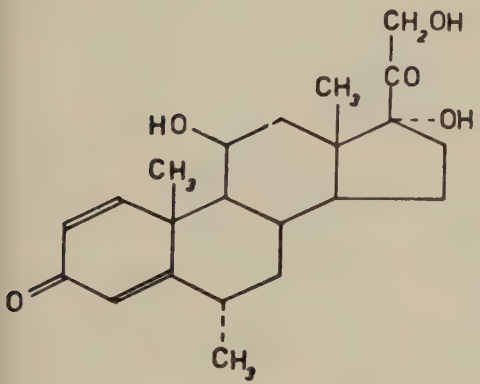
Cortison



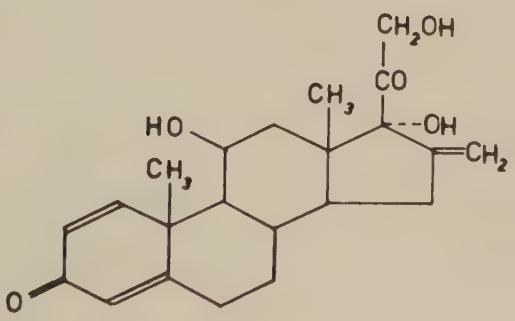
Prednisolon



Prednison

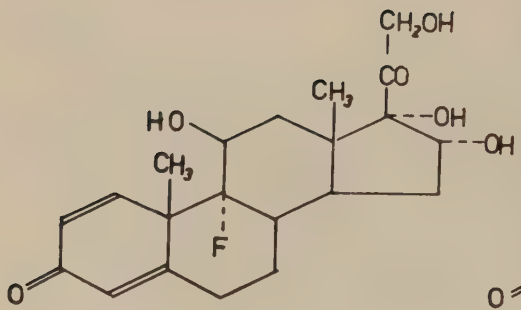


6-Methyl-Prednisolon

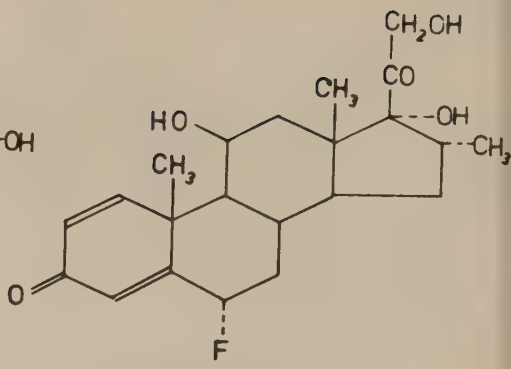


16-Methylen-Prednisolon

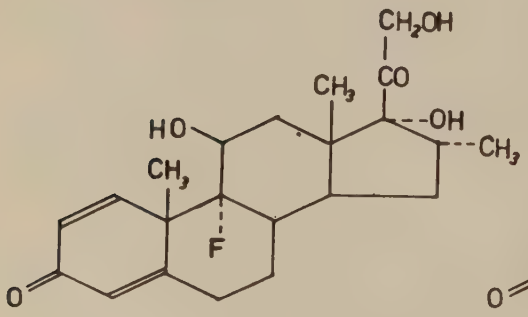
Abb.1. Nicht-fluorierte Glukokortikoide



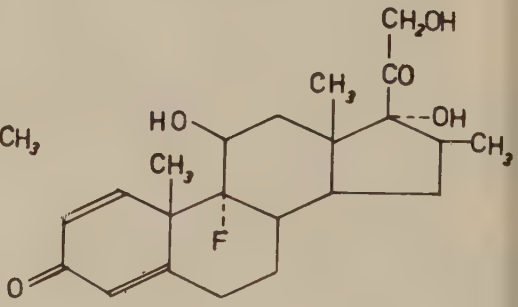
Triamcinolon



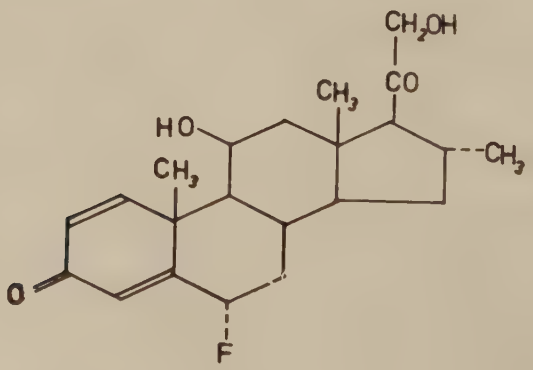
Paramethason



Dexamethason



Betamethason



Fluocortolon

Abb.2. Fluorierte Glukokortikoide

2.1.5. Paramethason

Kennzeichen dieses Steroids sind die 6-α-Fluorierung sowie die 16-α-Methylierung. Die Substanz bietet gegenüber den nicht fluorierten Prednisolonen keine wesentlichen Vorteile. Unerwünschte Wirkungen werden wie bei allen fluorierten Glukokortikoiden beobachtet.

2.1.6. Fluocortolon

Diese neuere Verbindung mit 6-α-Fluorierung und 16-α-Methylierung leitet sich vom Mineralokortikoid Corticosteron ab. Die antiphlogistischen Wirkungen sollen dem Prednison und Prednisolon entsprechen. Die relativ geringen antianabolen Eigenschaften der Grundsubstanz Corticosteron sollen erhalten geblieben sein. Die mineralotropen Effekte ließen sich mit dieser Substanz nicht vollständig beseitigen (15).

2.2. Pharmakodynamisches Verteilungsmuster

Die Kortikoid-Myopathie kann durch alle Glukokortikoide hervorgerufen werden; jedoch sind die fluorierten und insbesondere Triamcinolon die häufigste Ursache (18, 19). Eine Literaturzusammenstellung über 69 Fälle von BRAUN et al. (20) gibt folgende Verteilung (zit.n.(89)):

Cortison	4,3 %
Prednison	20,3 %
Prednisolon	1,4 %
Triamcinolon	62,3 %
Dexamethason	5,8 %
Betamethason	1,4 %
Paramethason	4,4 %

Bei dieser Statistik ist zu berücksichtigen, daß die Präparate in sehr unterschiedlichem Umfang Verwendung finden.

Der relativ hohe Prozentsatz von Prednison ist sicher dadurch bedingt, daß dieses Derivat am häufigsten verwendet wird. Immerhin läßt sich erkennen, daß rd. 70 % aller Myopathien durch 9-α-fluorierte Kortikoide (Triamcinolon, Dexamethason, Betamethason) hervorgerufen werden. Interessant ist auch, daß das relativ wenig verwendete 6-α-fluorierte Derivat Paramethason in 3 Fällen eine Myopathie ausgelöst hat.

Die besondere Myopathie-Gefährdung durch Triamcinolon ergibt sich auch aus der Beobachtung von QUAADE (130), daß 19 von 29 mit Triamcinolon, aber keiner von 50 mit Dexamethason (in wirkungsäquivalenter Dosis) behandelten Lupus-erythematodes-Patienten eine Myopathie entwickelten. CAYLA et al. (27) beobachteten bei einer Langzeitbehandlung von Patienten mit chronischer Polyarthritis unter Triamcinolon in 3 von 36 Fällen eine Myopathie, unter 18 mit Methyl-Prednisolon und 40 mit Dexamethason behandelten aber im gleichen Zeitraum keine muskulären Störungen.

FALUDI et al. (53, 54) verglichen die myopathische Wirkung von Cortisol, Prednisolon, Methyl-Prednisolon, Dexamethason und von Triamcinolon. Als Versuchstiere dienten Hunde. Um den Effekt dieser Kortikoide quantitativ vergleichen zu können, bekamen die Hunde Dosen, die in ihrer entzündungshemmenden Wirkung jeweils 100 mg Cortisol entsprachen. Triamcinolon rief die stärksten Muskelveränderungen hervor. Die damit behandelten Tiere waren nach 4 Wochen fast vollständig gelähmt. Die elektromyographischen Befunde entsprachen denen von menschlichen Kortikoid-Myopathien. Dexamethason und Methyl-Prednisolon zeigten eine geringere Wirkung. Die Tiere, die mit Prednisolon und Cortisol behandelt wurden, zeigten auch nach 5-wöchiger Behandlung keine äußeren Zeichen von Muskelschwäche.

2.3. Dosishöhe und Behandlungsdauer

Neben dem Präparat spielen auch die Dosishöhe und Behandlungsdauer eine Rolle. Therapeutisch erwünschte wie auch unerwünschte Glukokortikoid-Effekte sind nichts anderes als Übersteigerungen der eigentlichen physiologischen Wirkungsmechanismen des Nebennierenrindenhormons Cortisol. Sie kommen deshalb zum Ausdruck, weil bei der Anwendung synthetischer Glukokortikoide Dosen verabfolgt werden, die die physiologische Produktion der Nebennierenrinde von 20 bis 30 mg Cortisol pro Tag oft weit übersteigen.

Eine gewisse praktische Bedeutung hat in diesem Zusammenhang der Begriff der "CUSHING-Schwellendosis" (15, 88). Man versteht darunter diejenige Dosis, die bei längerer Anwendung noch gerade kein klinisch erkennbares exogenes CUSHING-Syndrom hervorruft. Feste Zahlen für die CUSHING-Schwellendosis (88) anzugeben, ist jedoch problematisch, da die einzelnen Symptome des spontanen und exogenen CUSHING-Syndroms von unterschiedlicher klinischer Bedeutung sind und sehr verschieden häufig auftreten.

Unerwünschte Nebenwirkungen einer morbostatischen Kortikoid-Therapie werden nur selten bei kurzdauernder Applikation sichtbar. Die Kortikoid-Myopathie pflegt sich erst deutlich an Patienten zu manifestieren, die einer Langzeitbehandlung unterzogen werden müssen. Aus der Übersicht von BRAUN et al. (20) ergibt sich die in Tab. 1 dargestellte Situation. In der Zusammenstellung, die sehr hohe Dauerdosen aufweist, fällt wiederum auf, daß die Triamcinolon-Dosis, die eine Myopathie in kürzester Zeit hervorruft, gegenüber den anderen Präparaten, mit Ausnahme des Betamethason, sehr viel niedriger liegt. Dagegen waren bei den Beobachtungen von KAISER und HOCHHEUSER (89) zwar wesentlich kleinere Dosen aber über viel längere Zeit verabreicht worden. Es fiel dabei auf, daß von 10 Myopathie-Patienten 5 das verant-

wortliche Kortikoid intramuskulär erhalten hatten. Auch wenn kein Zweifel besteht, daß die Myopathie auf einer hormonalen Allgemeinwirkung beruht, ist es sicherlich nicht günstig in ein von Myopathie betroffenes Muskelgebiet Kristallsuspensionen zu injizieren.

Tab. 1. Abhängigkeit der Kortikoid-Myopathie von Dosishöhe und Behandlungsdauer (zit.n.(89))

Verwendetes Präparat	Zahl der Fälle	Mittl. tägl. Dosis (mg)	Prednison-Äquivalenzdosis (mg)	Mittl.Latenzzeit bis zum Auftreten der Myopathie (Wochen)
Cortison	3	184	46	29
Prednison	14	42	42	11
Triamcinolon	32	20	25	9
Dexamethason	4	4,6	33	10
Betamethason	1	1,0	7	10
(+5mg Cortisol)			(+1)	
Paramethason	3	36	90	10

3. Klinisches Bild

3.1. Symptomatologie und Häufigkeit

Die Kortikoid-Myopathie entwickelt sich grundsätzlich langsam, schmerzlos und symmetrisch. BEICKERT (15) nennt diese Komplikation heimtückisch. Sie setzt meist erst nach 9 bis 10 Wochen einer hochdosierten Glukokortikoid-Therapie ein. Die Patienten, die sonst unter der psychischen Glukokortikoidwirkung eher euphorisch erscheinen, fühlen sich niedergeschlagen und körperlich leicht ermüdbar. Große Muskelpartien werden atrophisch. Betroffen ist in erster Linie der Beckengürtel mit den Mm. glutaei, quadriceps femoris, iliopsoas sowie den ischiokruralen Muskeln (5, 6, 16, 18, 19, 26, 34, 46, 69, 76, 98, 106, 108, 131). Seltener ist auch der Schultergürtel beteiligt: M. deltoideus, die Außenrotatoren und M. biceps (6, 18, 89). Klinisch fast nie befallen sind Vorderarm-, Hand-, Hals-, Gesichts- und Rumpfmuskulatur, auch nicht der Herzmuskel und die übrige viszerale Muskulatur.

Die Beschwerden der Patienten sind durch den Befall der Muskelgruppen bedingt. Die Kranken können nicht mehr Treppen steigen, nicht mehr vom Stuhl aufstehen, sich nicht mehr aus dem Liegen aufrichten und können schließlich kaum mehr in der Ebene gehen. Stürze ohne ersichtlichen Grund sind häufig. Ist der Schultergürtel betroffen, so können Frauen sich nicht mehr frisieren und Männer sich nicht mehr rasieren. Gleichzeitig ist das Herunternehmen von Gegenständen von einem Regal unmöglich und das Tragen schon kleiner Lasten erheblich erschwert.

Wenn die Myopathie oft nicht registriert wird, so liegt es daran, daß die Patienten ihre muskuläre Schwäche auf die Grundkrankheit beziehen. Dies überrascht umso mehr, als sich unter der Kortikoid-Therapie das Grundleiden eigentlich gebessert haben müßte.

Da die Myopathie Folge einer kortikoid-induzierten Stoffwechselstörung ist, können die Patienten gleichzeitig auch andere Nebenwirkungen dieser Therapie aufweisen. Am häufigsten ist ein CUSHING-Syndrom. Nach KAESER und KOCHER (86) wird es in 34 % der Fälle beobachtet.

Die Diagnose ist im wesentlichen eine klinische: Muskelschwäche und Atrophie in den typischen Bereichen bei Fehlen von neurologischen Ausfällen. Die Atrophie kann oft besser getastet als gesehen werden; dies gilt besonders bei adipösen Patienten. Die Diagnose kann relativ einfach sein, wenn die kortikoid-behandelte Erkrankung nicht ihrerseits zur Schädigung der Muskulatur führt, z.B. bei Blutkrankheiten, Asthma, Dermatosen. Schwieriger ist sie dagegen bei Erkrankungen des Bewegungsapparates oder bei Kollagenosen. In diesen Fällen können entzündliche Veränderungen und Inaktivität an der Muskelläsion beteiligt sein. Deshalb sind auch die Angaben über die Häufigkeit außerordentlich unterschiedlich.

Unter 250 wegen rheumatischen Fiebers mit Kortikoiden behandelten Kindern beobachteten BYERS et al. (26) bei 5 = 2 % eine Myopathie. PERKOFF et al. (123) fanden bei hämatologischen Erkrankungen unter Cortison bzw. Prednison in etwa 3 % (= 7 Fälle) die typische Muskelstörung. STRANDBERG (148) sah 5 Fälle bei 86 mit Triamcinolon behandelten Rheumakranken, entsprechend 5,8 %. Bei den 264 von LENOCH et al. (102) beschriebenen Fällen traten bei 17 = 6,44 % Muskelveränderungen auf und bei den 47 Fällen von KENDALL und HART (90) in 8,5 % (= 4 Fälle). DUBOIS (43) gibt eine Myopathie-Häufigkeit von 19 % = 6 Patienten von 29 mit Triamcinolon behandelten Lupus-erythematodes-Patienten an.

In der Mehrzahl der Mitteilungen wird das weibliche Geschlecht häufiger betroffen als das männliche. Dies hängt aber wahrscheinlich mit der Rheuma-Morbidität zusammen.

Das Durchschnittsalter der Patienten betrug bei BRAUN et al. (18) 48 Jahre, bei STRANDBERG (148) 58 Jahre und bei KAISER und HOCHHEUSER (89) 56 Jahre. Wenngleich es sich bei dem jüngsten beschriebenen Patienten um ein 2 3/4-Jahre altes Kind handelte (26), besteht kein Zweifel, daß die älteren und körperlich wenig aktiven Patienten häufiger betroffen werden. Auch werden solche Patienten oft von einer Kortikoid-Myopathie befallen, die an alimentären Resorptionsstörungen oder Verwertungsstörungen (Maldigestion und Malabsorption), an schweren Leberschädigungen oder an einem schlecht eingestellten Diabetes mellitus leiden.

Tierexperimentell kann eine Kortikoid-Myopathie in 100 % der Fälle erzeugt werden, wenn eine sehr hohe Dosierung oder ein fluoriertes Präparat gewählt wird, etwa 10 mg Cortison-Acetat oder 5 - 10 mg Triamcinolon pro Kilogramm Körpergewicht (2, 38, 50, 81, 128, 134, 145). Die dabei auftretenden Muskelveränderungen sind viel ausgeprägter als die im bisher beobachteten menschlichen Krankengut.

3.2. Klinisch-chemische Befunde

3.2.1. Serum- und Muskelenzymaktivitäten

Der Anstieg von Serumenzymaktivitäten bei Myopathien ist Ausdruck des Enzymverlustes der erkrankten Muskelzelle. Die jeweiligen Serumenzymveränderungen sind daher in ihrem Ausmaß von der Aktivität, der Akuität und der Ausdehnung der Muskelparenchymschädigung abhängig; wogegen eine Abhängigkeit von der Art der Muskelgewebserkrankung nicht besteht (97). Die Enzymbestimmungen im Blutserum bei Myopathien erstrecken sich im Rahmen der klinischen Diagnostik vor allem auf die Kreatinphosphokinase (CPK), Aldolase, Glutaminoxalessigsäuretransaminase (GOT), Glutaminbrenztraubensäuretransaminase (GPT) und die

Lactatdehydrogenase (LDH) (11). Jedoch kommt nur der Bestimmung der CPK größere Bedeutung zu, da sich dieses Enzym fast ausschließlich in der Muskulatur findet. Nicht muskelspezifisch sind die Transaminasen, LDH und die Aldolase.

Bei der Kortikoid-Myopathie ist die Aktivität der muskelspezifischen Enzyme im Serum nur selten erhöht. BOCK (16) beschreibt zwar eine starke Erhöhung der CPK-Aktivität bei einer 63-jährigen Patientin, die wegen eines Retothelsarkoms mit sehr hohen Dosen von 6-Methyl-Prednisolon und Triamcinolon behandelt wurde. Dagegen war die CPK-Aktivität bei allen 18 Patienten von SERRATRICE et al. (139), bei den beiden Fällen von PLEASURE et al. (125) und bei den 17 CUSHING-Patienten von PRINEAS et al. (129) normal. Auch bei den von MOSER et al. (116) untersuchten 13 Kindern war die CPK nur bei einem Patienten leicht erhöht. Ähnliche Feststellungen wurden von AWAD et al. (7) bei Tieren gemacht, wobei erst nach 4-wöchiger hochdosierter Kortikoid-Therapie eine leichte Erhöhung der CPK-Aktivität auftrat.

3.2.2. Die pathologische Kreatinurie

Die Hyperkreatinurie ist nicht ein spezifischer Befund, sondern kann sowohl bei primären Myopathien wie auch bei neurogenen oder spinalen Muskelatrophien als Zeichen einer verminderten Muskelmasse in Erscheinung treten (87). Kreatin wird in der Leber aus Arginin, Glycin und Methionin in weitgehend konstanter Tagesmenge aufgebaut. Rd. 95 % des Körperkreatins sind in der Muskulatur enthalten und werden zu Kreatinphosphat, dem sekundären Energielieferanten für die Muskelkontraktion, aufgebaut. Das Anhydrid Kreatinin verläßt die Muskeln und wird quantitativ im Urin ausgeschieden. Die Tagesmenge an Kreatinin hängt praktisch einzig von der Größe der intakten Muskelmasse ab. Sie beträgt beim gesunden Mann etwa 2 g pro Tag, bei der Frau

1,5 g pro Tag. Das Kreatin dagegen wird beim gesunden Mann nicht, bei der Frau nur in kleinen Mengen zur Zeit der Menstruation ausgeschieden. Säuglinge scheiden etwa gleichviel Kreatin wie Kreatinin aus; dann nimmt die Kreatinausscheidung rasch ab. Bei Muskelschwund durch primäre Muskelerkrankungen und bei neurogenen Muskelatrophien kann die verminderte Muskelmasse nicht das gesamte Kreatin aufnehmen, und das überschüssige Kreatin wird im Urin ausgeschieden.

Die ersten Angaben über eine vermehrte Kreatinausscheidung im Urin sowohl beim M. CUSHING als auch bei der Kortikoid-Myopathie stammen von ZIERLER et al. (165). PRINEAS et al. (129) fanden bei 2 ihrer 17 Patienten mit M. CUSHING eine gesteigerte Kreatinurie, BRAUN et al. (18, 19) bei 2 von 6 Patienten und GOLDING und BEGG (65) bei 1 von 3 Fällen. Häufiger wird dagegen eine Hyperkreatinurie während einer Kortikoid-Myopathie bei Kindern festgestellt (123). Diese Veränderungen sind, wie dies MOSER et al. (116) bei 6 Patienten feststellen konnten, reversibel.
Auch im Tierversuch konnte gezeigt werden, daß vor allem bei jungen Tieren unter Kortikoiden eine Hyperkreatinurie entsteht (118).

3.2.3. Proteinkatabolismus und Aminazidurie

Eine besondere Eigenschaft der Glukokortikoide ist ihre katabole Wirkung auf den Eiweißstoffwechsel (6, 18, 53, 95, 132, 136, 143, 162). So induziert Cortison eine negative Stickstoffbilanz, die sich bei Tagesdosen von 100 bis 200 mg um 20 g Stickstoff bewegt (122). Die katabole Wirkung der synthetischen Glukokortikoid-Derivate dürfte allerdings geringer sein (61).

Nach Befunden von WELLER (159) führt beispielsweise Prednisolon unter normaler Ernährung der Versuchspersonen, d.h. bei der Zufuhr von etwa 1 g Eiweiß pro Kilogramm Körpergewicht täglich, in einer Dosis von 30 mg pro Tag zu einer

Negativierung der Stickstoffbilanz mit einer Ausscheidung in Höhe von 1,9 g. Dieser Stickstoffverlust steigert sich dosisabhängig und beträgt bei 60 mg Prednisolon täglich 3,8 g. BREUER et al. (21) studierten die Wirkung von Fluocortolon auf die Stickstoffausscheidung im Urin bei 15 Patienten. Dabei blieben 20 mg Fluocortolon pro Tag ohne Einfluß auf die Stickstoffbilanz. Erst 40 mg führten bei 4 von 8 Patienten zu einer mäßig vermehrten Stickstoffausscheidung im Urin, während bei 4 weiteren Patienten keine katabole Wirkung auftrat. Die Behandlung mit 60 mg Fluocortolon pro Tag hatte einen deutlichen Effekt: Der durchschnittliche Stickstoffverlust betrug bei 2 Patienten 3,6 bzw. 5,9 g pro 24 Stunden, einem Eiweißverlust von 23 bzw. 38 g entsprechend.

PARSON et al. (121) fanden bei Patienten mit M. CUSHING und bei gesunden, kurzfristig mit ACTH belasteten Kontrollpersonen eine stark vermehrte Ausscheidung von N^{15}-Glycin im Urin, was einerseits durch eine gesteigerte Proteindegradation, andererseits auch durch eine verminderte Proteinsynthese erklärt werden kann. Der gesteigerte Proteinkatabolismus muß jedoch keineswegs immer zu einer vermehrten Ausscheidung von freien Aminosäuren im Urin führen (80, 84).

GOLDBERG (63) studierte die Degradationsrate von Muskelproteinen an Ratten, denen 2 Tage vor Cortisontherapie H^3-Leucin verabreicht wurde. Dabei fand er, daß ein sehr starker Proteinabbau auftrat, daß aber die Zusammensetzung der Proteine selbst, d.h. das Verhältnis zwischen löslichen und myofibrillären Proteinen, nicht wesentlich beeinflußt wurde.

BULLOCK et al. (24) konnten an isolierten Ribosomen der Rattenmuskulatur nachweisen, daß Cortison die Fähigkeit Aminosäuren zu inkorporieren, negativ beeinflußt.

3.3. Elektromyographische Veränderungen

Die Elektromyographie stellt bei der Diagnostik sowie bei der Verlaufskontrolle der Myopathien ein wertvolles Hilfsmittel dar. Dabei werden die Schwankungen des elektrischen Potentials quergestreifter Muskelfasern mittels Ableitung durch Nadelelektroden nach entsprechender Verstärkung oszillographisch und akustisch dargestellt. Die Untersuchung erfolgt also am Ende des zweiten motorischen Neurons im Erfolgsorgan selbst. Es werden demnach im Elektromyogramm (EMG) ausschließlich Veränderungen gesehen, die durch Anomalien entweder im Bereich des zweiten motorischen Neurons - also der Vorderhornganglienzelle, der Vorderwurzel oder des peripheren Nerven - oder im Muskel selbst bedingt sind.

Bei primären Muskelerkrankungen fallen nicht systematisch ganze motorische Einheiten aus, vielmehr sind regellos einzelne Muskelfasern von dem degenerativen Prozeß betroffen. Bei Innervation sprechen also sämtliche motorische Einheiten an, die Zahl der intakten Muskelfasern pro Einheit ist aber vermindert. Die Muskelaktionspotentiale sind daher in ihrer Amplitude verkleinert, die Dauer ist verkürzt, außerdem besteht - wahrscheinlich bedingt durch Erregungsausbreitungsstörungen im Bereich der Muskelfasermembranen - vermehrte Polyphasie. Kompensatorisch werden schon bei mäßiger Innervation sämtliche motorische Einheiten rekrutiert, so daß frühzeitig ein Interferenzmuster entsteht (96).

Die jeweiligen elektromyographischen Bilder sind zwar nicht spezifisch für bestimmte Formen von myogenen Erkrankungen, da der elektromyographische Befund jeweils nur Ausdruck der bioelektrisch-pathophysiologischen Prozesse ist, die sich zum Zeitpunkt der Untersuchung an den Muskelfasern abspielen. Es kommt jedoch bei primären Muskelerkrankungen nie zu Störungen im Bereich der motorischen Vorderhornzellen oder der peripheren motorischen Nervenfasern (23, 149).

EMG-Veränderungen können somit als Feinzeichen der Kortikoid-Myopathie gewertet werden (116). Am häufigsten findet sich eine Polyphasie, die dann als pathologisch bezeichnet werden darf, wenn sie in mehr als 10 % der ausgemessenen Potentiale gefunden wird (23). LEFEBVRE et al. (100) fanden eine Polyphasie bei allen 28 mit Prednison behandelten Kindern. Weitere Kriterien, die für eine Myopathie sprechen, sind verkürzte mittlere Potentialdauer (31, 148, 161, 163) und eine verminderte Amplitude (52, 54, 65, 100, 161). Diese Veränderungen wurden vorwiegend bei erwachsenen Patienten unter einer Therapie mit fluorierten Kortikoiden gefunden. MOSER et al. (116) konnten solche Veränderungen in ihrem Krankengut nicht erfassen. Jedoch zeigten 3 dieser Kinder eine Spontanaktivität in Form von Fibrillationspotentialen an mehr als einer untersuchten Stelle. Bei einem Patienten war dies der einzige pathologische Befund im untersuchten Muskel, bei den beiden anderen bestand daneben auch eine eindeutig vermehrte Polyphasie. Die Fibrillationen könnten als Ausdruck einer myopathischen Veränderung interpretiert werden, da keine Hinweise für eine neurogene Schädigung gefunden wurden.

Die Nervenleitgeschwindigkeit war bei den Patienten von LEFEBVRE et al. (100) mit einer Ausnahme normal, und auch im Tierversuch konnten elektrophysiologisch keine Störungen des motorischen Nerven erfaßt werden (53).

GLASER und STARK (62) untersuchten die Refraktärzeit der Skelettmuskulatur unter dem Einfluß von Kortikoiden. Zu diesem Zweck erhielten Kaninchen für die Dauer von 4 - 40 Tagen Cortison-Acetat in einer Dosis von täglich 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht. Die Refraktärzeit der untersuchten paravertebralen Muskulatur änderte sich während des ganzen Versuches nicht.

4. Histopathologie und Histochemie

4.1. Die normale Skelettmuskelfaser

Die einzelne Skelettmuskelfaser besteht, wie bereits lichtmikroskopisch erkennbar ist, aus einer größeren Zahl von Myofibrillen, die in einem Sarkolemmschlauch, an dessen Peripherie die Zellkerne liegen, parallel zur Längsachse geordnet sind. Elektronenoptisch wird sichtbar, daß die Myofibrillen ihrerseits aus zwei Arten von Myofilamenten, dem Actin und dem Myosin, aufgebaut werden (78).

Die Myofibrillen werden durch elektronendichte Z-Streifen in Sarkomere unterteilt. Nach dem Modell von HANSON und HUXLEY (72) läßt sich die Querstreifung folgendermaßen deuten: An den Z-Streifen inserieren Actin-Filamente (ca. 50 Å Durchmesser), die im Bereich der H-Zone enden. Im Bereich des I-Bandes liegen zwischen den Actinfilamenten dickere Myosinfilamente (ca. 100 Å - 110 Å Durchmesser), welche mit dem Actin durch Brücken verbunden sind. Im Bereich der H-Zone, wo keine Actinfilamente mehr vorhanden sind, weisen die Myosinfilamente in der Mitte eine Auftreibung auf, welche im Gesamtbild den M-Streifen bildet.

Die Mitochondrien, deren Größe und Anzahl, abhängig von den funktionellen Gegebenheiten von Muskel zu Muskel variiert, liegen zwischen den Myofibrillen und im perinukleären Raum. Grundsätzlich kann man rote Muskulatur (Typ I) mit dünnen Muskelfasern von weißer (Typ II) bestehend aus dickeren Fasern unterscheiden. Die elektronenoptische Untersuchung dieser Faserarten ergab, daß sich diese wesentlich durch ihren Mitochondrienbestand unterscheiden (22). So finden sich in den dicken Fasern der weißen Muskulatur kleine, kugelige Mitochondrien, die auf Höhe der Z-Streifen liegen. Die Myofibrillen sind dicht gepackt, und teilweise nur auf der Höhe der Z-Streifen gegeneinander abgrenzbar. In den

dünnen Fasern der roten Muskulatur dagegen sind die Mitochondrien um ein vielfaches größer und im Bereich des I-Bandes miteinander verbunden, so daß sie auf dem Querschnitt sogenannte "Mitochondrien-Roste" bilden. Das Volumen der Mitochondrien ist im Vergleich mit der kontraktilen Substanz daher in der roten Muskulatur sehr hoch. Histochemisch unterscheiden sich diese Faserarten durch ihren Enzymgehalt (44, 45, 127, 146). Die Typ-I-Faser ist reicher an oxidativen Enzymen (Succinatdehydrogenase, Nicotinamid-Adenin-Dinukleotid-Dehydrogenase etc.), die Typ-II-Faser weist stets einen höheren Gehalt an plasmatischen Enzymen (Glucose-Phosphorylase, myofibrilläre Adenosintriphosphatase etc.) auf.

Diese Unterschiede können mit der Muskelfunktion in Zusammenhang gebracht werden. Allgemein wird der roten Muskulatur eine tonische Funktion zugeordnet. Die weiße Muskulatur dagegen kann dank ihrer größeren Zahl von Myofibrillen kurzzeitig eine große Kraft entwickeln, benötigt aber längere Ruhepausen.

4.2. Lichtmikroskopische Befunde

4.2.1. Morphologische Veränderungen

Pathologisch-histologische Veränderungen bei der Kortikoid-Myopathie wurden sowohl beim Menschen (1, 18, 19, 26, 51, 65, 66, 71, 74, 99, 123, 148, 161) als auch im Tierversuch (2, 7, 37, 38, 48, 50, 53, 54, 59, 81, 134, 141, 151) beobachtet. Meist fanden sich dabei Unterschiede im Faserkaliber mit zum Teil gerundeten Querschnitten, Verlust der Querstreifung, hyaline bis wachsartige Degeneration der Fasern sowie Proliferation der Sarkolemmkerne, die sich oft in Reihen und zentral anordnen. Einige Autoren beschrieben das Auftreten von Vakuolen (7, 18, 19, 99, 123, 134, 148). Entzündliche Veränderungen mit Rundzellinfiltraten sind selten (18, 19, 38, 81, 123, 148).

ELLIS (48, 49, 50) behandelte Kaninchen für die Dauer von 7 - 25 Tagen mit Cortison-Acetat, das in einer Dosis von täglich 10 mg pro Kilogramm Körpergewicht intramuskulär gespritzt wurde. Diese hohe Dosis, die in der menschlichen Therapie nicht angewendet wird, war gut geeignet zur experimentellen Erzeugung von Muskelveränderungen bei Kaninchen. Vom 14. Behandlungstag an waren regelmäßig Veränderungen an der quergestreiften Muskulatur zu beobachten. Die befallenen Muskeln erschienen bei makroskopischer Beobachtung blaß, weich und atrophisch. Hauptsächlich waren die Oberschenkelmuskulatur, der Erector trunci und das Zwerchfell befallen. Als früheste lichtmikroskopische Veränderung war eine teilweise Anschwellung eines Faserabschnittes um das 2 - 3-fache zu beobachten. Ein solch aufgetriebenes Faserstück wies Inhomogenitäten auf, teilweise waren Längs- und Querstreifung nicht mehr zu erkennen. Bei weiter fortschreitendem Zerfall wurde das Protoplasma solcher Fasern von Makrophagen phagozytiert, die hauptsächlich innerhalb der noch erhaltenen, teilweise eingerissenen Sarkolemmschläuche lokalisiert waren. Frühzeitig fanden sich in der Nachbarschaft der Makrophagen Myoblasten, welche die Regeneration des untergegangenen Muskelgewebes einleiteten. Die veränderten Fasern waren regellos über die Muskeln verteilt und nahmen im Laufe der Behandlung an Zahl zu. Nach langsamem Absetzen des Cortisons bildeten sich die Veränderungen allmählich völlig zurück.

BECKMANN et al. (12) beschrieben ausgedehnte Muskelnekrosen mit starker Vermehrung von Bindegewebe bei 2 Kleinkindern nach intramuskulärer Injektion von fluorhaltigen Kortikoiden in den M. glutaeus bzw. den M. deltoideus. Zum Teil konnte auch vermehrt eingelagertes Glykogen schon lichtmikroskopisch nachgewiesen werden (1).

4.2.2. Histochemische Befunde

Histochemische Untersuchungen von SMITH (145) an Muskulatur von Kaninchen, die mit Triamcinolon behandelt wurden, ließen erkennen, daß hauptsächlich die Phosphorylase enthaltende weiße Muskulatur (Typ II) geschädigt wurde. Noch bevor histologische Veränderungen wahrnehmbar waren, trat als erstes eine Verminderung der Phosphorylaseaktivität auf. Anschließend konnte mit Hilfe der PAS-Färbung eine Glykogenvermehrung dargestellt werden. Im Verlauf der Behandlung nahm die Aktivität der Mytochondrienenzyme Succinyldehydrogenase und Diphosphopyridinnukleotid-Diaphorase zu.

Wie die Ergebnisse von MITTELBACH und PONGRATZ (113) zeigten, verursacht Prednisolon-Acetat in der niedrigen Dosierung von 0,24 mg pro Kilogramm Körpergewicht pro Tag bei Mäusen zwar nicht das klassische Bild der Kortikoid-Myopathie. Die Steigerung der Aktivität der oxydativen Enzyme könnte jedoch als Ausdruck für die kortikoidinduzierte Stoffwechsellage angesehen werden.

Weitere histochemische Befunde bestätigten, daß besonders die weißen Muskelfasern vom Typ II betroffen sind (125, 139, 140, 142, 147, 153, 154, 156, 160). Dabei ist unter Glykogenanreicherung und Lipoidspeicherung die Aktivität der glykolytischen Enzyme im Muskel vermindert. Myometrisch-histochemisch zeichnet sich die Kortikoid-Myopathie durch eine Umkehr der normalen Fasergröße in Form einer Atrophie der Typ-II-Fasern und einer Vergrößerung der Typ-I-Fasern aus (37, 38, 158).

4.3. Elektronenoptische Befunde

4.3.1. Vermehrte Glykogenablagerung

Der eindrucksvollste und häufigste elektronenoptische Befund besteht in einer ausgeprägten Glykogeneinlagerung in die

intermyofibrillären Räume, was zu einer teilweisen Verdrängung der Myofibrillen führt. (Abb. 3 u. 4). Diese Beobachtung wurde sowohl in experimentellen Studien als auch an Patienten gemacht (1, 2, 13, 14, 38, 51, 56, 65, 107, 115, 116, 134).

In Muskelzellen mit meist noch normalen Myofibrillen entstehen Glykogenansammlungen, die ganze Bereiche der Zellen ausfüllen. Vor allem in Zellen mit aktivierten Zellkernen, die eine deutliche Chromatinschale an der Kernmembran und einen großen Nukleolus erkennen lassen, sind starke Glykogenansammlungen zu finden. Die Glykogenmassen können sich zusammenhängend über mehrere Myofibrillen erstrecken (Abb.3). Neben Fasern mit vermehrtem Glykogenbestand finden sich solche, die noch ihren normalen Bestand aufweisen. Außerdem zeigte sich, daß der primären Glykogenvermehrung sekundär ein Glykogenschwund folgt. Nach dem Abbau des Glykogens bleiben leere, erweiterte Fibrillenzwischenräume zurück.

4.3.2. Veränderungen an den Zellkompartimenten

Unter dem Einfluß von Kortikoiden wurden auch Veränderungen an den Zellorganellen beschrieben (2, 13, 14, 36, 37, 38, 56, 65, 66, 83, 114, 116, 134, 152).

Die Mitochondrien reagieren in der Regel mit einer Volumenzunahme. Dabei werden zwei Möglichkeiten unterschieden. Einmal nehmen die Cristae mitochondriales an Größe und Zahl entsprechend der Vergrößerung des gesamten Mitochondriums zu. Die Vergrößerung kann solche Extremwerte annehmen, daß Mitochondrien sich über zwei Sarkomere erstrecken und teilweise die Breite von Myofibrillen erreichen können. Zum anderen wurde nur eine Schwellung der Mitochondrien beobachtet. Die geschwollenen Mitochondrien ähnelten in Extremfällen wegen ihrer geringen Elektronendichte und ihrer kugeligen Form Vakuolen. Die geringe Elektronendichte ist

Abb.3.
Ultrastrukturelle Veränderungen bei der Kortikoid-Myopathie. Erweiterte, mit Glykogen ausgefüllte Intermyofibrillärräume. Dilatation des sarkoplasmatischen Retikulums.
Vergrößerung 17800 x (aus MOSER u. LUDIN(115))
MY = Myofibrillen, GL = Glykogen, SR = sarkoplasmatisches Retikulum.

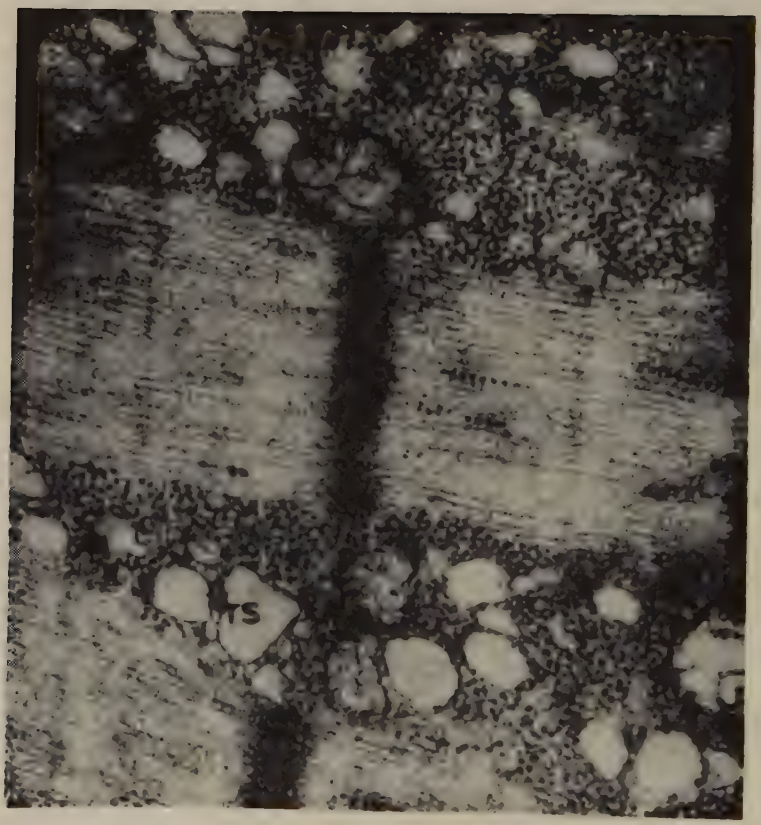


Abb.4.
Gleiche Biopsie wie in Abb.3.
Glykogen und zahlreiche dilatierte Vesikel des sarkoplasmatischen Retikulums im Intermyofibrillarraum.
Stellenweise sind T-Systeme mit erweiterten terminalen Zisternen zu erkennen. TS = T-System.
Vergrößerung 33000 x (aus MOSER u. LUDIN (115))

darauf zurückzuführen, daß die Cristae nicht nur relativ zum geschwollenen Mitochondrienkörper in der Größe zurück bleiben, sondern daß sie auch fragmentiert und aufgelöst sind. Vakuolig veränderte Mitochondrien fanden sich hauptsächlich in untergehenden Muskelfasern.

Bei noch intakter Myofibrillenstruktur und im Frühstadium ihrer Destruktion zeigen sich im intermyofibrillären Raum deutlich dilatierte Vesikel, die dem sarkoplasmatischen Retikulum angehören. Vielfach sind erweiterte terminale Zisternen mit den dazwischenliegenden transversalen Tubuli zu beobachten (Abb. 4). Schon bei leichten, ausgeprägter bei schweren myofibrillären Destruktionen, zeigt sich subsarkolemmal und in den erweiterten intermyofibrillären Räumen eine Zunahme des Sarkoplasmas.

Die Plasma- und Basalmembran bleiben selbst bei hochgradigen Parenchymschäden morphologisch auffallend lange intakt. Mit Hilfe der Gefrierätzung wurden erstmals Veränderungen des Plasmalemms von Skelett- und Herzmuskelzellen dargestellt und in zeitliche Relation zu den Veränderungen am Ultradünnschnitt gesetzt (92). Bei diesem Experiment an Kaninchen waren sowohl die Plasmamembranen von Skelettmuskelzellen des Injektionsortes als auch die der nichtinjizierten Muskulatur zur gleichen Zeit und gleich stark verändert. Nach der Kortikoidinjektion kommt es zu einer Partikelvermehrung der inneren Membranhälfte. Die Reaktionen des Plasmalemms gehen dabei den intrazellulären degenerativen Veränderungen voraus. Es ist zu vermuten, daß die Vermehrung der Partikelzahlen eine erhöhte Syntheseleistung der Zelle und damit einen gesteigerten intrazellulären Stoffwechsel verlangt, der sich ja durch eine Vermehrung des Glykogens anzeigt. Dabei wurde nachgewiesen, daß mit dem Absinken der Glykogengranula sich die Anzahl der Membranpartikel wieder verringert.

Die Zellkerne weisen meist recht geringe Veränderungen auf. Sie zeigten gelegentlich eine Aufhellung des Karyoplasmas

und einen deutlichen Nukleolus, bisweilen mehrere Nukleoli. In der näheren Umgebung derartiger proliferativer Kerne wird oft ein Golgifeld getroffen. In einigen Fällen, insbesondere bei Schäden an Zellorganellen, waren die Kerne von den Zellgrenzen in das Innere der Muskelfaser verlagert. Zentral liegen auch die pyknotischen Kerne zerstörter Fasern.

4.3.3. Schäden am kontraktilen Apparat

Degenerative Erscheinungen des kontraktilen Apparates zeigen sich meist erst nachdem die übrigen Zellorganellen transformiert sind und kein Glykogen mehr vorhanden ist. Eine Veränderung der übrigen Zellorganellen im Sinne einer Degeneration ist aber nicht immer zwangsläufig mit einer morphologisch sichtbaren Änderung am kontraktilen Apparat verbunden. Dieser kann noch völlig intakt erscheinen, obwohl die ihn umgebenden Mitochondrien geschwollen sind.

Degenerationen von Myofibrillen traten vor allem bei erwachsenen Patienten auf, die sehr lange und hochdosiert mit zum Teil fluorierten Kortikoiden behandelt wurden und klinisch eine ausgeprägte Myopathie aufwiesen (1, 65). Recht eindrucksvoll waren die Veränderungen bei einem Fall mit einem ACTH-produzierenden Lebercarcinom, der klinisch von BURMEISTER et al. und ultramikroskopisch von JERUSALEM et al. eingehend untersucht wurde (25, 82, 83). Die ersten myofibrillären Strukturschäden ließen sich in einer disseminierten Destruktion einzelner Sarkomere oder kleinerer Anteile eines Sarkomers erkennen. Einzelne Myofibrillen spalten sich dabei oder zeigen durch den Verlust peripherer Myofilamente eine Kaliberreduktion. Bei fortschreitender Zerstörung wurden ganze Sarkomerverbände einzelner und benachbarter Myofibrillen betroffen, so daß größere Herde mit völligem Verlust des kontraktilen Apparates entstanden. In einzelnen Fasern fanden sich besonders dichte, regellos ausgerichtete Z-Streifen mit angelagerten Filamentbündeln, die wahrschein-

lich als Regenerationsversuche gedeutet werden können. Von CORNOG und GONATAS (32) wurden entsprechende Formationen beim Rhabdomyom beschrieben.

Ähnliche Beobachtungen wurden auch bei experimenteller Kortikoid-Myopathie gemacht (2, 13, 56, 134, 152).

5. Prognose und Therapie

Die Kortikoid-Myopathie ist reversibel, sofern ihre Ursache erkannt wird. Nach COSTE et al. (33) schwindet die Myopathie im Durchschnitt in 3 Monaten, falls die Kortikoid-Therapie abgesetzt wird. Ersetzt man ein fluorhaltiges Präparat durch ein nicht fluoriertes, so bilden sich die Erscheinungen in 4 Monaten zurück. Wird lediglich die Dosis reduziert, so ist mit 7 Monaten bis zur Restitution zu rechnen.

Die Heilungsdauer ist außerdem vom Schweregrad der Myopathie und von dem Aktivitätsvermögen des Kranken abhängig. Patienten mit Blutkrankheiten überwinden die Myopathie schneller als Rheumatiker, die das Absetzen der Kortikoide meist mit einem Rückfall ihres Leidens und dadurch bedingter Einschränkung ihrer körperlichen Aktivität bezahlen müssen (89). Die gleichen Gründe entscheiden auch, ob eine vollständige oder nur teilweise Rückbildung erreicht werden kann.

Therapeutisch sind folgende Maßnahmen in Erwägung zu ziehen: Steigerung der Kalorienzahl in der Ernährung unter Bevorzugung von Eiweiß und Glucose, planmäßige Gymnastik, Faradisierung und Einsatz von anabolen Hormonen. Der Versuch von KAESER und WÜTHRICH (85), den Verlauf einer experimentellen Cortison-Myopathie durch gleichzeitige Verabreichung hoher Dosen eines synthetischen anabolen Steroids zu beeinflussen, verlief jedoch negativ. Es konnte weder eine Wirkung auf die Erkrankungshäufigkeit noch auf die Schwere der Erkrankung oder auf die Regenerationsgeschwindigkeit nachgewiesen werden. Der Einsatz von anabolen Hormonen erscheint somit zweifelhaft.

Grundsätzlich gilt es, durch Auswahl geeigneter Kortikoid-Derivate und günstigem Applikationsrhytmus einen Weg zu finden, der einen ausreichend morbostatischen Effekt mit geringster Nebenwirkung kombiniert (58, 70). Dabei spielt

auch die Applikationsweise eine Rolle. Die intramuskuläre Injektion von Kristallsuspensionen hätte zwar den Vorteil, daß der Arzt die Therapie besser steuern und damit durch den Patienten bedingte Überdosierungen vermeiden könnte; auch wäre die Magenverträglichkeit besser. Die Nachteile dieser Behandlungsart überwiegen aber eindeutig: unregelmäßige Resorption und damit unsicherer Wirkungseintritt und Wirkungsdauer, anhaltende Hemmung des zirkadianen Tagesrhytmus der Hypothalamus-Hypophysenvorderlappen-Nebennierenrinden-Achse und nicht zuletzt direkte Haut-, Fettgewebs- und Muskelatrophien im Injektionsgebiet.
Die allgemein-therapeutischen Prinzipien bestehen also darin, die Kortikoid-Medikation so selten wie klinisch möglich anzuwenden, in den kleinsten Mengen und für die kürzeste Zeit, die unter klinischen Gesichtspunkten praktikabel erscheint.

6. Diskussion

Beim Menschen werden immer wieder Muskelveränderungen als Nebenwirkung bei der Verabreichung von Glukokortikoiden beobachtet. Besonders nach Einführung neuerer Cortison-Derivate mehrten sich in der Literatur Fälle mit deutlichen klinischen Symptomen der Muskelschwäche bei Hypercortisonismus (8, 10, 26, 42, 57, 65, 66, 71, 99, 105, 135, 148, 161). Elektromyographische und histologische Untersuchungen zeigten, daß es sich dabei um eine Myopathie handelt (3, 42, 104, 117, 161).

Sowohl die Beobachtung von Patienten als auch tierexperimentelle Untersuchungen ergaben, daß unter den verschiedenen Cortison-Derivaten Triamcinolon die stärkste Wirkung auf die Skelettmuskulatur entfaltet (18, 19, 27, 42, 53, 54, 145, 161). Es kommt dabei zu einer myometrisch faßbaren Atrophie der Typ-II-Fasern (112, 113, 125, 139, 140, 145, 147, 153, 156, 158, 160). Diese Tatsache erhellt die klinische Erfahrung, daß sich die Kortikoid-Myopathie fast ausschließlich in den proximalen Muskelgruppen manifestiert, in denen die Typ-II-Fasern überwiegen. Die Atrophie der Typ-II-Fasern ist keineswegs spezifisch und an die Verabreichung von Glukokortikoiden gebunden. Sie wird beim Menschen u.a. bei Myasthenia gravis, Kollagenosen und subakuter sklerosierender Panenzephalitis beobachtet (112).

Da die Kortikoid-Myopathie morphologisch den anderen Myopathieformen gegenüber schwer abzugrenzen ist, wurde aus der Ähnlichkeit des morphologischen Bildes auf eine Ähnlichkeit der Pathogenese geschlossen. So wurde vermutet, durch die Kortikoid-Behandlung könnte eine latente Virusinfektion des Muskels aktiviert werden (93). Auch der Gedanke eines durch die Kortikoid-Therapie erzeugten Kaliummangels als mögliche Ursache für die Myopathie lag nahe (77, 81). Beide Hypothesen konnten jedoch widerlegt werden (9, 50).

Die registrierten Schädigungen an den einzelnen Zellkompartimenten sind als Wechselwirkungen zwischen den Glukokortikoiden und dem Zellstoffwechsel der betroffenen Muskulatur aufzufassen. Die besondere Vulnerabilität der Typ-II-Faser muß somit auf ihre metabolischen und funktionellen Charakteristika zurückgeführt werden. Alterationen des sarkoplasmatischen Retikulums und des Nukleus weisen auf eine Beeinflussung der Proteinsynthese, Veränderungen der Mitochondrien sowie des Glykogenhaushaltes auf Störungen des Energiestoffwechsels der Zelle hin (94, 142).

Das Glykogen stellt für den Skelettmuskel eine wichtige Energiereserve dar, aber gleichzeitig bildet auch die Skelettmuskulatur einen Glykogenspeicher für den gesamten Organismus. Der quergestreifte Muskel greift bei stärkeren und länger andauernden Belastungen auf seine Glykogenreserven zurück, um mit Hilfe der Glykolyse seinen Energiebedarf zu decken. Dagegen scheinen die Kohlehydrate bei der Energiegewinnung des Muskels in Ruhe und unter genügender Sauerstoffzufuhr eine nur geringe Rolle zu spielen (4).

In ihrer Funktion als Glykogenspeicher für den Gesamtorganismus unterliegt die Skelettmuskulatur beim Auf- und Abbau der Glykogenbestände dem Einfluß aller Hormone, die den Blutzuckerspiegel regulieren. Deren wichtigste Vertreter sind das Cortisol und das Insulin, die in vieler Hinsicht antagonistisch wirken. Der genaue Mechanismus der Stoffwechselwirkungen des Cortisols ist noch ungeklärt. Gesichert erscheint, daß durch die Hormonwirkung Enzymaktivitäten verändert werden (40, 144, 164). Wie aus biochemischen und histochemischen Untersuchungen bekannt ist, hemmt Cortison die Aktivität der Muskelphosphorylase (91, 103, 145). Infolgedessen kann das Muskelglykogen nicht mehr abgebaut werden. Damit lassen sich die zu Beginn der Behandlung im quergestreiften Muskel anhäufenden Glykogenmassen erklären. Eine solche Glykogenvermehrung im Muskel

unter Kortikoideinfluß läßt sich auch in vitro nachweisen (55). Hinzu kommt, daß der tierische Organismus auf die erhöhte Kortikoidzufuhr mit einer Erhöhung der Insulinausschüttung reagiert. Insulin senkt aber den Blutzuckerspiegel, indem es die Aufnahme von Glucose in das Körpergewebe fördert. Es bedingen also vermehrte Glucoseaufnahme und verminderter Glykogenabbau zusammen die extreme Glykogenvermehrung.
Wie vor allem Tierversuche erkennen lassen, scheint nach einiger Zeit die Insulinproduktion mit den massiven Kortikoidgaben nicht mehr Schritt halten zu können. Der Muskel kann auf Grund des eintretenden relativen Insulinmangels keine Glucose mehr aufnehmen. Die sichtbaren Zeichen sind der Glykogenschwund aus der Muskelzelle und deren Ödematisierung. Wie der Glykogenabbau trotz Hemmung der Phosphorylase vor sich geht, bleibt dabei ungeklärt. Möglicherweise genügt hierzu die verbliebene Phosphorylaserestaktivität.

Wenn diese Veränderungen noch nicht von einem ausgeprägten Zellödem begleitet werden, so sind sie bei der normalen lichtmikroskopischen Untersuchung nicht zu erkennen. Diese Tatsache könnte die von manchen Autoren (117) beobachtete Diskrepanz zwischen der klinisch schon eingeschränkten Funktion und dem noch normalen histologischen Aspekt der Muskulatur erklären. So ist es auch verständlich, daß ein Abbruch der Kortikoid-Therapie zu diesem Zeitpunkt eine "restitutio ad integrum" zur Folge hat, da diese Veränderungen wegen der geringen Alteration der Zellorganellen, insbesondere des kontraktilen Apparates, reversibel sind (42, 105, 161).

Eng mit der glukoneogenetischen ist die katabole Wirkung der Kortikoide verknüpft, die einen Abbau der Eiweißkörper bedingt. Von diesem Abbau werden zunächst die geringen Eiweißvorräte der Leber betroffen. Sodann wird strukturgebundenes Eiweiß abgebaut. In diesem Zusammenhang sind die Thymusinvolution, die Einschmelzung des lymphatischen Gewebes und die Verschmälerung von kollagenen Fasern zu

erwähnen. Von dem Abbau ist auch das Muskeleiweiß betroffen. Es finden sich hierbei eine Verschmälerung und Verringerung der Myofibrillen in den betroffenen Muskelfasern. Derartige Veränderungen werden auch bei quergestreifter Muskulatur hungernder Tiere gefunden (60). Die Analogie zwischen einem Hungerzustand und einer Kortikoidüberdosierung besteht wahrscheinlich darin, daß in beiden Fällen strukturgebundenes Eiweiß abgebaut wird, um in der Leber zur Bildung von lebenswichtigen Proteinen beizutragen. Beim Hungerzustand geschieht dies wegen mangelnder exogener Eiweißzufuhr, bei der Kortikoidüberdosierung dürfte auf Grund der katabolen Wirkung der Kortikoide ein relativer Eiweißmangel bestehen.

Die grundlegenden Auswirkungen der Glukokortikoide auf den Eiweißstoffwechsel sind nur auf dem Hintergrund der Enzyminduktion und der hormonellen Steuerung der Genaktivität zu verstehen. So werden die Glukokortikoide nach Aufnahme in die Zelle an ein zytoplasmatisches Rezeptorprotein gekoppelt (109, 110, 111). Dieser Rezeptorkomplex tritt in den Zellkern über und reagiert hier direkt oder nach Austausch an einen Kernrezeptor mit der Kern-DNS (29).

Während die Glukokortikoide in einigen Organen (z.B. Leber, Gehirn) die RNS- und Proteinsynthese induzieren, können sie gleichzeitig in den gleichen wie auch in anderen Geweben (z.B. Muskelgewebe, Thymozyten, Fibroblasten) die RNS- und Proteinneubildung supprimieren. Dieser scheinbare Widerspruch läßt sich über die heute gültigen Modellvorstellungen der Genregulation erklären (79). Dabei kann davon ausgegangen werden, daß ein Teil der in der DNS niedergelegten genetischen Information der Regulation sogenannter Repressoren untersteht.

Repressorproteine sind allosterisch regulierbare Eiweißkörper, die neben dem eigentlichen aktiven Zentrum eine

weitere "allosterische" Bindungsart aufweisen. Durch Bindung kleiner Moleküle an diesen allosterischen Ort wird die Konformation des Eiweißmoleküls so verändert, daß die Affinität des aktiven Zentrums zum Substrat entweder stark erhöht oder erniedrigt wird (41). So wird für die Skelettmuskulatur vermutet, daß die Bindung des Repressors mit bestimmten DNS-Abschnitten die Transskription dieses DNS-Anteils in RNS und damit die Synthese zugehöriger "messenger"-RNS und neuer Enzymproteine verändert (28, 41, 150). Darüber hinaus bewirkt die Glukoneogenese in der Muskulatur eine weitere Eiweißverarmung. Bei der Leber hingegen soll der allosterische Bindungsort durch einen entsprechenden Induktor blockiert sein, so daß die Neubildung von "messenger"-RNS und Proteinen ungehindert erfolgen kann.

Daraus läßt sich folgern, daß die Glukokortikoide auf die Muskulatur antianabole oder katabole Wirkungen ausüben, während es in der Leber zu einer Steigerung synthetischer Vorgänge, also einem anabolen Effekt, kommt. Die beim Abbau von Eiweiß frei werdenden Aminosäuren können in Pyruvat bzw. Oxalacetat umgewandelt werden und damit Anschluß an die Glukoneogenese gewinnen. Dabei ist jedoch unklar, ob der primäre Effekt der Glukokortikoide in einer Freisetzung von Aminosäuren aus der Muskulatur besteht, die sekundär zu einer gesteigerten Glukoneogenese Anlaß gibt, oder ob zunächst die Synthese von Makromolekülen in der Leber (RNS, Enzymprotein, Glykogen) stimuliert wird. Eine große Anzahl von Untersuchungsergebnissen spricht dafür, daß anabole und katabole Wirkungen bis zu einem gewissen Grad unabhängig voneinander sind. Dies gilt mit der Einschränkung, daß beide Wirkungen sich in vivo gegenseitig modifizieren (41).

Weiterhin kann angenommen werden, daß Cortisol den Stoffwechsel durch die Veränderung von Membranpermeabilitäten zu beeinflussen vermag (95, 143). Tatsächlich lassen einige elektronenoptische Befunde die Deutung einer Permeabilitätsstörung zu. So findet sich eine zunehmende Ödemisierung

einzelner Muskelfasern. Auch die Erweiterung des tubulären Systems könnte durch eine kortikoidbedingte Permeabilitätsstörung erklärt werden.

Die verschiedenen Funktionen der Membranen sind eng mit ihrem strukturellen Aufbau verknüpft. Es ist deshalb anzunehmen, daß Veränderungen in den makromolekularen Strukturen der Zellmembranen zu Störungen im Zellstoffwechsel führen können. So weisen auch die elektrophysiologischen Untersuchungen von GRUENER und STERN (68) auf einen primären Angriffspunkt der Kortikoide an der Membran hin. Der katabole Effekt bewirkt zusätzlich tiefgreifende Veränderungen im intrazellulären Stoffwechsel. Die morphologisch erkennbare zeitliche Relation von Membranveränderungen und intrazellulären Degenerationen läßt vermuten, daß bei langzeitiger Membranveränderung und Störung des intrazellulären Stoffwechsels dieser dekompensiert und die Zelle degeneriert.

7. Zusammenfassung

Das Ausmaß der Muskelveränderungen nach Kortikoiden ist von der Höhe der Dosis, dem angewandten Präparat und der Dauer der Kortikoidwirkung abhängig. Dabei werden vorwiegend die proximalen Muskeln der unteren Extremitäten betroffen. Morphologisch zeichnet sich die Kortikoid-Myopathie durch eine vorwiegende Schädigung der sog. Typ-II-Fasern aus. Werden die hervorgerufenen Muskelveränderungen unter dem Aspekt der Spezifität betrachtet, so ist keine der beschriebenen Veränderungen spezifisch für Kortikoide. Es handelt sich vielmehr um Veränderungen, die bei den verschiedenen Formen der Myopathien auftreten. Sie können als morphologisches Korrelat einer zellulären Störung biochemischer Abläufe angesehen werden, wobei insbesondere die pharmakodynamischen Wirkungen der Glukokortikoide auf den Kohlehydrat- und Eiweißstoffwechsel eine wesentliche Rolle spielen. So stehen als Ursache für die ultrastrukturellen Umbauvorgänge in der Muskulatur vor allem die antianabolen und prokatabolen Effekte sowie die eingeschränkte Glucoseutilisation neben der Entkoppelung der oxidativen Phosphorylierung im Vordergrund. Veränderungen an den Arbeitsstrukturen sind als Folgereaktion aufzufassen.

Herrn Prof. Dr. F. LAHODA danke ich für
die Überlassung des Themas und sein stetes
Interesse,
Herrn Dr. THOMMA für die entgegengebrachte
Unterstützung beim Fortgang der Arbeit.

8. Literaturverzeichnis

1 AFIFI, A.K., BERGMANN, R.A., HARVEY, J.C.: Steroid myopathy. Clinical, histologic and cytologic observations.
Johns Hopk. med. J. 123 (1968) 158

2 AFIFI, A.K., BERGMANN, R.A.: Steroid myopathy. A study of the evolution of the muscle lesion in rabbits.
Johns Hopk. med. J. 124 (1969) 66

3 AFIFI, A.K., AL-GAILANY, A.M., SALMAN, J.M., BAHUTH, N.B.: Nerve and muscle in steroid-induced weakness in the rabbit.
Arch. phys. Med. Rehabil. 58 (1977) 143

4 ANDRES, R., CADER, G., ZIERLER, K.L.: The quantitavely minor role of carbohydrate in oxydative metabolism by skeletal muscle in intact man in the basal state.
J. clin. Invest. 35 (1956) 671

5 ASKARI, A., VIGNOS, P.J., MOSKOWITZ, R.W.: Steroid myopathy in connective tissue disease.
Amer. J. Med. 61 (1976) 485

6 AUQUIER, L.: Les myopathies des cortisoniques. L'actualité rhumatologique 1964-1965,264-268.S. de Sèze, L'Expansion Edit., Paris

7 AWAD, E.A., SWAIMAN, K.F., KOTTKE, F.J.: Changes in the structure, innervation, electromyographic patterns and enzymes of skeletal muscle resulting from experimental treatment with triamcinolone.
Arch. phys. Med. 46 (1965) 297

8 BARBHAIYA, H.C.: Steroids and myopathy.
Lancet 1 (1964) 1161

9 BAUER, F.K., DUBOIS, E.L., TELFER, N.: Total exchangeable potassium in systemic lupus erythematosus with reference to "triamcinolone myopathy".
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 105 (1960) 671

10 BAYLISS, R.: Some aspects of new corticosteroids.
Proc. roy. Soc. Med. 52 (1959) 929

11 BECKMANN, R.: Myopathien: Genetik, Biochemie, Pathologie, Klinik und Therapie.Symposion 21./22. Sept. 1964. Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1965

12 BECKMANN, R., MÖLBERT, E.: Klinik und Ultrastruktur entzündlicher Myopathien.
Fortschr. Med. 83 (1965) 841

13 BECKMANN, R., JONTOFSOHN, R., KETELSEN, U.-P., KLOKE, W.-D., FREUND-MÖLBERT, E.: Ultrastrukturelle Befunde bei experimenteller Cortison-Myopathie und lokalisierter Muskelschädigung nach Triamcinolon-Injektion beim Kinde.
Mschr., Kinderheilk. 118 (1970) 410

14 BECKMANN, R., FREUND-MÖLBERT, E.R.G., KETELSEN, U.-P.: Lokale Skelettmuskelschädigung beim Kinde nach Injektion von fluorhaltigem Corticoid.
Path. europ. 5 (1970) 80

15 BEICKERT, A.: Die Glukokortikoid-Therapie innerer Erkrankungen, 2. Aufl., VEB Gustav Fischer Verlag, Jena 1968

16 BOCK, H.E.: Nebenwirkungen der Therapie mit Nebennierenrindenhormonen.
Arch. klin. exp. Derm. 213 (1961) 193

17 BOLAND, E.W., HAEDLEY, N.E.: Management of rheumatoid arthritis with smaller (maintenance) doses of cortisone acetate.
J. Amer. med. Ass. 114 (1950) 365

18 BRAUN, S., AUREL, M., COSTE, F., DELBARRE, F.:
La myopathie des corticoides.
Sem. Hôp. Paris 41 (1965) 1717

19 BRAUN, S., COSTE, F., DELBARRE, F., AUREL, M.:
Les myopathies iatrogènes.II.La myopathie des corticoides.
Rev. Rhum. 32 (1965) 561

20 BRAUN, S., PANAHI, F., DELBARRE, F.: Myopathies iatrogènes des corticoides et des antimalariques de synthèse.
In: Serratrice, G.: Les atteintes des muscles des ceintures de l'adulte, p.171, L'expansion, Paris 1969

21 BREUER, H., BURGMANN, W., LUCHMANN, A.: Klinisch-experimentelle Untersuchungen mit 16α-Methylcorticosteron-Derivaten. 2. Mitt.
Arzneimittel-Forsch. 15 (1965) 50

22 BUBENZER, H.J.: Die dünnen und die dicken Muskelfasern des Zwerchfells der Ratte.
Z. Zellforsch. 69 (1966) 520

23 BUCHTHAL, F.: An introduction to electromyography.
Scandinavian university books, Kobenhavn 1957

24 BULLOCK, G., WHITE, A.M., WORTHINGTON, J.:
The effects of catabolic and anabolic steroids on amino acid incorporation by skeletal-muscle ribosomes.
Biochem. J. 108 (1968) 417

25 BURMEISTER, P., BIANCHI, L., KLIETMANN, W., TORHORST, J.:
Paraneoplastisches Cushing-Syndrom bei primärem Leberkarzinom.
Dtsch. med. Wschr. 93 (1968) 164

26 BYERS, R.K., BERGMANN, A.B., JOSEPH, M.C.: Steroid-myopathy. Report of five cases occurring during treatment of rheumatic fever.
Pediatrics 29 (1962) 26

27 CAYLA, J., GUERARD DES LAURIERS, A., COSTE, F.: Preliminary study on results obtained with various corticoids and their association in 145 cases of rheumatoid polyarthritis.
Sem. Hôp. Paris 38 (1962)670

28 CHIN, R.C., KIDSON, C.: Selective associations of hormonal steroids with aminoacyl transfer RNAs and control of protein synthesis.
Proc. nat. Acad. Sci. (U.S.A.) 68 (1971) 2448

29 COHEN, P., KIDSON, C.: Interactions of hormonal steroids with nuclein acids. A specific requirement for guanine.
Proc. nat. Acad. Sci. (U.S.A.) 63 (1969) 458

30 COOMES, E.N.: Corticosteroid myopathy.
Ann. rheum. Dis. 24 (1965) 465

31 COOMES, E.N.: The rate of recovery of reversible myopathies and the effects of anabolic agents in steroid myopathy.
Neurology (Minneap.) 15 (1965) 523

32 CORNOG, J.L., GONATAS, N.K.: Ultrastructure of rhabdomyoma.
J. Ultrastruct. Res. 20 (1967) 433

33 COSTE, F., BOUREL, M., RONDOT, P., WEISSENBACH, R., FARDEAN, M., BEDOISEAN, M.: Les myopathies iatrogènes. I. Neuromyopathie due aux antimalarique (à propos de deux cas).
Rev. Rhum. 32 (1965) 522

34 COSTE, F., DELBARRE, F., BRAUN, S., ROUDEAU, P.: La myopathie des corticoides.
Presse méd. 73 (1965) 2636

35 CUSHING, H.: The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism).
Bull. Johns Hopk. Hosp. 50 (1932) 137

36 D'AGOSTINO, A.N.: An electron microscopic study of cardiac necrosis produced by 9 alpha-fluorcortisol and sodium phosphat.
Amer. J. Path. 45 (1964) 633

37 D'AGOSTINO, A.N., CHIGA, M.: Morphologic changes in cardiac and skeletal muscle induced by corticosteroids.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 138 (1966) 73

38 D'AGOSTINO, A.N., CHIGA, M.: Cortisone myopathy in rabbits. A light and electron microscopic study.
Neurology (Minneap.) 16 (1966) 257

39 DE CARLO, M., GATTO, E., SANTOLINI, B., GRANATA, M.: La miopatia da corticosteroidi. Studio clinico ed elettromiografico.
Arch. E. Maragliano Pat. Clin. 17 (1961) 1271

40 DI MAURO, S., ANGELINI, C., CATANI, C.: Enzymes of the glycogen cycle and glycolysis in various human neuromuscular disorders.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 30 (1967) 411

41 DREWS, J.: Klinische und biochemische Wirkungen der Glukokortikoide, dargestellt am Beispiel des Cushing-Syndroms.
Med. Klin. 64 (1969) 773

42 DUBOIS, E.L.: Triamcinolone in the treatment of systemic lupus erythematosus.
J. Amer. med. Ass. 167 (1958) 1590

43 DUBOIS, E.L.: Current therapy of systemic lupus erythematosus. A compative evaluation of corticosteroids and their side effects with emphasis on fifty patients treated with dexamethasone.
J. Amer. med. Ass. 173 (1960) 1633

44 DUBOWITZ, V., PEARSE, A.G.E.: Reciprocal relationship of phosphorylase and oxidative enzymes in skeletal muscle.
Nature (Lond.) 185 (1960) 701

45 DUBOWITZ, V., PEARSE, A.G.E.: A comparative histochemical study of oxidative enzyme and phosphorelase activity in skeletal muscle. Histochemie 2 (1960) 105

46 DUJOVNE, C.A., AZARNOFF, D.L.: Clinical complications of corticosteroid therapy. A selected review. Med. Clin. N. Amer. 57 (1973) 1331

47 DUVENCI, J., CHODOSH, S., SEGAL, M.S.: Dexamethasone therapy in bronchial asthma. Ann. Allergy 17 (1959) 695

48 ELLIS, J.T.: Degeneration and regeneration in the muscles of cortisone-treated rabbits. Amer. J. phys. Med. 34 (1955) 240

49 ELLIS, J.T.: Studies on the nature and pathogenesis of muscular degeneration in cortisone-treated rabbits. N.Y. Path. Soc. The Bull. p. 814 (1956)

50 ELLIS, J.T.: Necrosis and regeneration of skeletal muscles in cortisone treated rabbits. Amer. J.Path. 32 (1956) 993

51 ENGEL, A.G.: Electron microscopic observations in thyrotoxic and corticosteroid induced myopathies. Mayo Clin. Proc. 41 (1966) 785

52 FAIVRE, G., GILGENKRANTZ, J.M., BARRUCAND, M., GILLES, D.: Syndrome pseudomyopathique apparu au cours d'un traitement par la 9α-fluoro-16α-hydroxy-Δ-hydrocortisone (Triamcinolone). Bull. Soc. méd. Hôp. Paris 26 (1960) 731

53 FALUDI, G., MILLS, L.C., CHAYES, Z.W.: Effect of steroids in muscle.
Acta. endocr. (Kbh.) 45 (1964) 68

54 FALUDI, G., GOTLIEB, J., MEYERS, J.: Factors influencing the development of steroidinduced myopathies.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 138 (1966) 61

55 FLÜCKIGER, E., VERZAR, F.: Glykogen-, Natrium- und Kalium-Stoffwechsel des überlebenden Muskels bei sukzessiver oder simultaner Wirkung von Corticosteroiden.
Helv. Physiol. Acta 15 (1957) 304

56 FREUND-MÖLBERT, E.R.G., JONTOFSOHN, R., KETELSEN, u.-P., BECKMANN, R.: Ultrastructural study of experimental cortisol myopathy, pp. 497 - 502.
Int. congr. on muscle diseases, Milan 1969

57 FREYBERG, R.H., BERNSTEIN, C.A., HELLMAN, L.:
Further experiences with triamcinolone in treatment of patients with rheumatoid arthritis.
Arthr. and Rheum. 1 (1958) 215

58 FRIES, J.F., MCDEVITT, H.O.: Pharmakologie und praktische Therapie. Systemische Corticosteroid-Behandlung bei rheumatischen Erkrankungen.
Internist (Berl.) 15 (1974) 336

59 GERMUTH, F.G., NEDEZEL, G.A., OTTINGER, B., OYAMA, J.:
Anatomic and histologic changes in rabbits with experimental hypersensitivity, treated with compouned E and ACTH.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 76 (1951)177

60 GIESEKING, R.: Die submikroskopischen Veränderungen der Skelettmuskelfaser bei Hungeratrophie.
Frankfurter Z. Path. 71 (1962) 584

61 GILLICH, K.H., KRÜSKEMPER, H.L., KÖDDING, R., DELBRÜCK, A.: Stoffwechselbilanz-Untersuchungen bei oraler Anwendung von Fluocortolon.
Int. J. clin. Pharmacol. 3 (1968) 197

62 GLASER, G.H., STARK, L.: Excitability in experimental myopathy.
Neurology (Minneap.) 8 (1958) 640

63 GOLDBERG, A.L.: Protein turnover in skeletal muscle. II. Effects of denervation and cortisone on protein catabolism in skeletal muscle.
J. biol. Chem. 244 (1969) 3223

64 GOLDBERG, A.L., GOODMAN, H.M.: Relationship between cortisone and muscle work in determining muscle size.
J. Physiol. (Lond.) 200 (1969) 667

65 GOLDING, D.N., BEGG, T.B.: Dexamethasone myopathy.
Brit. med. J. 2 (1960) 1129

66 GOLDING, D.N., MURRAY, S.M., PEARCE, G.W., THOMPSON, M.: Corticosteroid myopathy.
Ann. Phys. Med. 6 (1961) 171

67 GRABNER, W.: Kortikoid-Langzeitbehandlung. Erwünschte und unerwünschte Wirkungen.
Fortschr. Med. 81 (1973) 517

68 GRUENER, R., STERN, L.Z.: Corticosteroids.
Arch. Neurol. 26 (1972) 181

69 GUTIERREZ VIVAS, A., MERINO ANGULO, A., JORDA SERRA, E., GAONA MORELL, T., PEREZ MARTI, M.:
Miopatia esteroidia.
Rev. clin. esp. 140 (1976) 585

70 HAGGENMÜLLER, F.: Erfahrungen mit Fluocortolon-Langzeitbehandlung bei Kindern.
Med. Welt (Stuttg.) 21 (1970) 1825

71 HAGSTROM, J.W.C., ROSEMAN, D.M., ELLIS, J.T.: Debiliating muscular weakness and steroid therapy. A case with detailed clinical and pathological studies.
Arch. Neurol. (Chic.) 5 (1961) 60

72 HANSON, J., HUXLEY, H.E.: Structural basis of the cross-striations in muscle.
Nature (Lond.) 172 (1953) 530

73 HARMANN, J.B.: Muscular wasting and corticosteroid therapy.
Lancet 1 (1959) 887

74 HASLOCK, D.I., WRIGHT, V., HARRIMAN, D.G.F.:
Neuromuscular disorders in rheumatoid arthritis. A motor-point muscle biopsy study.
Quart. J. Med. 39 (1970) 335

75 HENCH, P.S., KENDALL, E.C., SLOCUMB, C.H., POLLEY, H.F.:
The effect of a hormone of the adrenal cortex and a pituitary adrenocorticotrophic hormone on rheumatoid arthritis.
Proc. Mayo Clin. 24 (1949) 181

76 HENI, F.: Cortison und seine Derivate.
In: Kuemmerle, H.P., Senn, A., Rentchnik, P., Goosens, N. (Hrsg.): Klinik und Therapie der Nebenwirkungen. 1. Aufl. Thieme-Verlag, Stuttgart 1960, S. 599

77 HOVE, E.L., HERNDON, J.F.: Potassium deficiency in the rabbit as a cause of muscular dystrophy.
J. Nutr. 55 (1955) 363

78 HUXLEY, H.E.: Muscle cells.
In: Brachet, J., Mirsky, A.E. (Hrsg.): The cell. Vol.4, New York Academic Press 1960, p. 365

79 JACOB, F., MONOD, J.: Genetic regulatory mechanisms in the synthesis of proteins.
J. molec. Biol. 3 (1961) 318

80 JANOSKI, A.H., SHAVER, J.C., CHRISTY, N.P., ROSNER, W.: On the pharmacological actions of 21-carbon hormonal steroids ("glucocorticoids") of the adrenal cortex in mammals.
In: Wender-Deane, H., Rubin, B.L. (Hrsg.): Handbuch der experimentellen Pharmakologie. Bd. XIV, 3. The adrenocortical hormones, Teil 3. Springer-Verlag, Berlin - Heidelberg - New York 1968

81 JANSSEN, W.: Zur Morphologie und Pathogenese des Corticosteroidschadens.
Frankf. Z. Path. 72 (1963) 462

82 JERUSALEM, F.: Bioptische Befunde des T-Systems und tubulärer Strukturkomplexe bei neoplastischer Cortisonmyopathie.
Acta neuropath. (Berl.) 14 (1970) 338

83 JERUSALEM, F., FREUND-MÖLBERT, E.: Elektronenmikroskopische myopathologische Biopsiebefunde bei Hypercorticismus durch ein ACTH-aktives Lebercarcinom.
Dtsch. Z. Nervenheilk. 197 (1970) 203

84 JONES, J.E., GRAHAM, N.A., SEAL, U.S.: Excretion of urinary free amino acids in Cushing's syndrome.
J. clin. Endocr. 29 (1969) 1559

85 KAESER, H.E., WÜTHRICH, R.: Versuch zur Beeinflussung einer experimentellen Myopathie mit einer anabolen Substanz.
Med. Pharmacol. exp. 16 (1967) 365

86 KAESER, H.E., KOCHER, R.: Iatrogene Muskelsympthome und Myopathien.
Ther. Umsch. 27 (1970) 387

87 KAESER, H.E.: Muskulatur.
In: Siegenthaler, W. (Hrsg.): Klinische Pathophysiologie (2. Aufl.), Thieme-Verlag, Stuttgart, 1973, S. 900

88 KAISER, H.: Cortisonderivate in Klinik und Praxis.
Thieme-Verlag, Stuttgart 1965

89 KAISER, H., HOCHHEUSER, W.: Nil nocere! Kortikoid-Myopathie.
Münch. med. Wschr. 114 (1972) 269

90 KENDALL, P.H., HART, M.F.: Side effects following triamcinolone.
Brit. med. J. 1 (1959) 682

91 KERPPOLA, W.: Inhibition of phosphorylase with cortisone and its activation with adrenaline in the rabbit.
Endocrinology 51 (1952) 192

92 KETELSEN, U.-P., FREUND-MÖLBERT, E., STRÜCK, E.:
Zur Pathomorphologie der Corticoidmyopathie. Ultrastrukturelle Veränderungen des Plasmalemms der Skelett- und Herzmuskelzelle im Vergleich zur intrazellulären Reaktion.
Beitr. Path. 153 (1974) 133

93 KILBOURNE, E.D., HORSFALL, F.L.: Lethal infection with coxsackie virus of adult mice given cortisone.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 77 (1951) 135

94 KOSKI, C.L., RIFENBERICK, D.H., MAX, S.R.:
Oxidative metabolism of skeletal muscle in steroid atrophy.
Arch. Neurol. (Chic.) 31 (1974) 407

95 KOSTYO, J.L.: In vitro effects of adrenal steroid hormones on amino acid transport in muscle.
Endocrinology 76 (1965) 604

96 KRAUSE, K.-H.: Prinzip und Anwendungsmöglichkeiten der Elektromyographie.
Klinikarzt 6 (1977) 505

97 LÁHODA, F.: Differentialdiagnose der Skelettmuskelerkrankungen.
Münch. med. Wschr. 115 (1973) 1089

98 LANGOHR, H.D.: Myopathien unter Medikamenteneinwirkung.
Dtsch. med. Wschr. 99 (1975) 372

99 LE COULANT, T.M.: Lésions histologiques du muscle dans l'hypercortisme thérapeutique.
Bull. Soc. franc. Derm. Symph. 69 (1963) 510

100 LEFEBVRE, J., LERIQUE, J., CHAUMONT, P., HAMONET, C., BIGOT, B.: Neuromyopathies cortisoniques.
Rev. neurol. 117 (1967) 165

101 LEHOZKY, T.: Triamcinolone myopathy.
Lancet 1 (1956) 994

102 LENOCH, F., DOSTÁL, C., VONKOVÁ, A.: Nebenwirkungen der Kortisontherapie auf Grund der Erfahrungen an 264 Fällen.
Wien. med. Wschr. 118 (1968) 1099

103 LEONARD, S.I.: The effect of hormones on phosphorylase activity in skeletal muscle.
Endocrinology 60 (1957) 619

104 LERIQUE, J., CHAUMONT, P.: Exploration électrologique au cours des syndromes cortisoniques.
Rev. neurol. 112 (1965) 342

105 MACLEAN, K., SCHURR, P.H.: Reversible amyotrophy complicating treatment with fludrocortisone.
Lancet 1 (1959) 701

106 MARBURG, O.: Über das basophile Adenom der Hypophyse, die cerebrale Fettsucht und die Pseudohypertrophie der Muskeln.
Arb. Neurol. Inst. Wien. Univ. 35 (1933) 35

107 MASTAGLIA, F.L., MCCOLLUM, J.P.K., LARSON, P.F., HUDGSON, P.: Steroid myopathy complicating McArdle's disease.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 33 (1970) 111

108 MATHIEU, H.: Problèmes posés par la corticothérapie chez l'enfant.
Rev. Prat. 25 (1975) 1151

109 MAYER, M., ROSEN, F.: Interaction of anabolic steroids with glucocorticoid receptor sizes in rat muscle cytosol.
Amer. J. Physiol. 229 (1975) 1381

110 MAYER, M., SHAFRIR, E., KAISER, N., MIL HOLLAND, R.J., ROSEN, F.: Interaction of glucocorticoid hormones with rat skeletal muscle: catabolic effects and hormone binding.
Metabolism 25 (1976) 157

111 MAYER, M., ROSEN, F.: Interaction of glucocorticoids and androgenes with skeletal muscle.
Metabolism 26 (1977) 937

112 MENDELL, J.R., ENGEL, W.K.: The fine structure of type II muscle fiber atrophy.
Neurology (Minneap.) 21 (1971) 358

113 MITTELBACH, F., PONGRATZ, D.: Histologische und histochemische Untersuchungen über den Einfluß von Prednisolonacetat auf den normalen und denervierten Skelettmuskel der Maus.
Virchows Arch. path. Anat. 343 (1967) 100

114 MÖLLMANN, H., ZWINGMANN, K.-P., KINDLER, J., BIGALKE, C.: Ultrastrukturelle Veränderungen der Skelettmuskulatur im Applikationsbereich nach einmaliger intramuskulärer Injektion von Glukokortikoidkristallsuspensionen. Therapiewoche 25 (1975) 5375

115 MOSER, H., LUDIN, H.P.: Steroid myopathy in childhood. In: Some Problems in Muscle Diseases. Proceedings of the 2nd Conference on Myopathies held at Janské Lázné. Praha 1973

116 MOSER, h., FIECHTER, R., LUDIN, H.P., JERUSALEM, F.: Die Steroidmyopathie im Kindesalter. Z. Kinderheilk. 118 (1974) 177

117 MÜLLER, R., KUGELBERG, E.: Myopathy in Cushing's syndrome. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 22 (1959) 314

118 MUSSA, G.C., PAVESIO, D., PAVESIO-MOSSO, L.: Azione del prednisolone sulla creatinuria e creatininuria nelle varie età. Minerva pediat. 15 (1963) 1025

119 NEUSTADT, D.H.: Corticosteroid therapie in rheumatoid arthritis. J. Amer. med. Ass. 170 (1959) 1253

120 PALMER, B.G.: The effect of cortisol on body weight and muscle metabolism in the rat. J. Endocr. 36 (1966) 73

121 PARSON, W., CRISPELL, K.R., EBBERT, A.: Abnormalities in N^{15}-excretion rates after ingestion of tagged glycine in Cushing's syndrome and following ACTH administration.
J. clin. Invest. 31 (1952) 548

122 PEARSON, O.H., ELIEL, L.P.: Experimental studies with ACTH and cortisone in patients with neoplastic diseases.
Recent Progr. Hormone Res. 6 (1951) 373

123 PERKOFF, G.T., SILBER, R., TYLER, F.H., CARTWRIGHT, G.E., WINTROBE, M.M.: Studies in disorders of muscle. XII. Myopathy due to administration of therapeutic amounts of 17-hydroxy-corticosteroids.
Amer. J. Med. 26 (1959) 891

124 PETER, J.B., VERHAAG, D.A., WORSFOLD, M.: Studies of steroid myopathy. Examination of the possible effect of triamcinolone on mitochondria and sarcotubular vesicles of rat skeletal muscle.
Biochem. Pharmacol. 19 (1970) 1627

125 PLEASURE, D.E., WALSH, G.O., ENGEL, W.K.: Atrophy of skeletal muscle in patients with Cushing's syndrome.
Arch. Neurol. (Chic.) 22 (1970) 118

126 PLOTZ, C.M., KNOWLTON, A.J., REGAN, C.: The natural history of Cushing's syndrome.
Amer. J. Med. 13 (1952) 597

127 PONGRATZ, D.: Differentialdiagnose der Erkrankungen der Skelettmuskulatur an Hand von Muskelbiopsien. Enzymhistochemische und histometrische Untersuchungen zur besonderen Vulnerabilität der Typ-II-Faser. Thieme-Verlag, Stuttgart 1976

128 PRABHU, V.G., OESTER, Y.T.: Electromyographic studies of skeletal muscle of rat given cortisone. Arch. Neurol. (Chic.) 24 (1971) 253

129 PRINEAS, J., HALL, R., BARWICK, D.D., WATSON, A.J.: Myopathy associated with pigmentation following adrenalectomy for Cushing's syndrome. Quart. J.Med. 37 (1968) 63

130 QUAADE, F.: Undesirable effects of glucocorticoids. Acta med. scand. 186 (1969) 77

131 RAFFI, A., OPPERMANN, H., PAGEANT, G., PEQUEGUOT, J., LOUCHAMP, D.: Trois cas de myopathie stéroidienne. Pédiatrie 21 (1966) 608

132 RAMEY, E.R.: Corticosteroids and skeletal muscle. In: Pappenheimer, J.R., Forster, R.E., Mommaerts, W.F.H.M. (Hrsg.): Handbook of Physiology, section 7: Endocrinology (Adrenal gland), vol. VI, Washington 1975 p. 245

133 REICHSTEIN, T., SHOPPEE, C.W.: Hormones of adrenal cortex. Vitamins and Hormones 1 (1943) 345

134 RITTER, R.A.: Effect of cortisone on the structure and strength of skeletal muscle. A correlative electron microscopic and isometric tension study.
Arch. Neurol. (Chic.) 17 (1967) 403

135 ROBINSON, C.E., ROBINSON, H.S.: Triamcinolone in rheumatoid arthritis.
Canad. med. Ass. J. 80 (1959) 245

136 RYAN, W.L., CARVER, M.J.: Immediate and prolonged effects of hydrocortisone on the free amino acids of rat skeletal muscle.
Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 114 (1963) 816

137 SARETT, L.H.: Synthese von Cortison.
J.biol. Chem. 162 (1946) 601

138 SCRIBA, P.C., WERDER, V.K.: Wirkungen und Nebenwirkungen der Glucocorticoide.
Internist (Berl.) 13 (1972) 261

139 SERRATRICE, G., ROUX, H., AQUARON, R., RECORDIER, A.M.: Serum and muscle activities (glycolytic and transferase) in human cortison myopathies, pp. 489-496. Internat. Congr. Muscle. Diseases, Milan 1969

140 SERRATRICE, G., ROUX, R., AQUARON, R.: Variations du glycogene et des enzymes glycolytiques au cours des myopathies cortisoniques experimentales.
II. Journees internationales de pathologie neuromusculaire, Marseille, Oct. 1970

141 SEXTON, A.W.: Plasma Corticosterone and contractility of glycerinated white muscle fibres in the rat. Proc. Soc. exp. Biol. (N.Y.) 131 (1969) 18

142 SHOJI, S., TAKAGI, A., SUGITA, H., TOYOKURA, Y.: Dysfunction of sarcoplasmic reticulum in rabbit and human steroid myopathy. Exp. Neurol. 51 (1976) 304

143 SHOJI, S., PENNINGTON, R.J.T.: The effect of cortisone on protein breakdown and synthesis in rat skeletal muscle. Molec. cell. Endocr. 6 (1977) 159

144 SIE, H.G., FISHMAN, W.H.: Glycogene synthetase: Its response to cortisol. Science 148 (1964) 816

145 SMITH, B.: Histological and histochemical changes in the muscles of rabbits given the corticosteroid triamcinolone. Neurology (Minneap.) 14 (1964) 857

146 STEIN, J.M., PADYKULA, H.A.: Histochemical classification of individual skeletal muscle fibers of the rat. Amer. J. Anat. 110 (1962) 103

147 STERN, L.Z., GRUENER, R., KIRKPATRICK, J.B., NEMETH, P.: The fine structure of cortisone-induced myopathy. Exp. Neurol. 36 (1972) 530

148 STRANDBERG, B.: The frequency of myopathy in patients with rheumatoid arthritis treated with triamcinolone.
Acta rheum. scand. 8 (1962) 31

149 STRUPPLER, A.: Neurologische Diagnostik neuromuskulärer Erkrankungen.
Internist (Berl.) 13 (1972) 81

150 THOMPSON, E.B., LIPPMAN, M.E.: Mechanism of action of glucocorticoids.
Metabolism 23 (1974) 159

151 TICE, L.W., ENGEL, A.G.: Effects of glucocorticoids on the fine structure of red and white muscle.
J. Cell. Biol. 27 (1965) 106a

152 TICE, L.W., ENGEL, A.G.: The effects of glucocorticoids on red and white muscles in the rat.
Amer. J. Path. 50 (1967) 311

153 VIGNOS, P.J.: Experimental corticosteroid myopathy. II. Journees internationales de pathologie neuromusculaire, Marseille, Oct. 1970

154 VIGNOS, P.J., GREENE, R.: Oxidative respiration of skeletal muscle in experimental corticosteroid myopathy.
J. Lab. clin. Med. 81 (1973) 365

155 VIGNOS, P.J., KIRBY, A.C., MARSALIS, P.H.: Contractile properties of rabbit fast and slow muscles in steroid myopathy.
Exp. Neurol. 53 (1976) 444

156 WALSH, G., DE VIVO, D., OLSON, W.: Histochemical and ultrastructural changes in rat muscle. Occurrance following adrenal corticotrophic hormone, glucocorticoids and starvation. Arch. Neurol. (Chic.) 24 (1971) 83

157 WALTON, C.H.A.: Clinical experience with dexamethasone. Canad. med. Ass. J. 81 (1959) 724

158 WASSERMANN, U.: Experimentelle corticosteroidinduzierte Myopathie. Quantitative myometrische Untersuchungen am Skelettmuskel der Maus unter besonderer Berücksichtigung des Verhaltens der beiden histochemisch differenzierbaren Fasertypen.
Med. Diss., München 1974

159 WELLER, O.: Die antikatabole Wirkung des 1-Methyl-Δ1-androstenolons.
Med. Welt (Stuttg.) 12 (1961)1073

160 WHITE, A.M., BULLOCK, G.R., CHRISTIAN, R., PETERS, R.: Cellular mechanism in an animal model of steroid myopathy.
II. Journees internationales de pathologie neuromusculaire, Marseille, Oct. 1970

161 WILLIAMS, R.S.: Triamcinolone myopathy.
Lancet 1 (1959) 698

162 WOOL, I.G., WEINSHELBAUM, E.I.: Adrenal cortical hormone and incorporation of C^{14} from amino acid precursors into muscle protein.
Amer. J. Physiol. 198 (1960) 360

163 YATES, D.A.H.: The estimation of mean potential duration in endocrine myopathy.
J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 26 (1963) 458

164 YOUNG, D.A.: Hepatic adenosine triphosphate, glucose 6-phosphate, and uridine diphosphoglucose levels in fasted, adrenalectomized, and cortisol-treated rats.
Arch. Biochem. 114 (1966) 309

165 ZIERLER, K.L., FOLK, B.P., MAGLADERY, J.W., LILIENTHAL, J.L.: On creatinuria in man. The roles of the renal tubule and of muscle mass.
Bull. Johns Hopk. Hosp. 85 (1949) 370

LEBENSLAUF

Ich, Herbert Hierstetter, wurde am 14. Aug. 1947 als Sohn des Drogisten Felix Hierstetter und seiner Ehefrau Theresia, geb. Peter, in Schwandorf geboren.
Von 1953 - 1957 besuchte ich die kath. Volksschule, von 1957 - 1967 das mathematisch-naturwissenschaftliche Gymnasium, beide in Schwandorf.

Nach dem Abitur immatrikulierte ich mich im Wintersemester 1967/68 an der Universität München für das Studium der Chemie und Biologie.
Seit dem Sommersemester 1972 studierte ich an der Universität München Medizin. Im April 1973 legte ich die naturwissenschaftliche, im April 1974 die ärztliche Vorprüfung ab. Es folgten im März 1975 der erste Abschnitt und im März 1977 der zweite Abschnitt der ärztlichen Prüfung.
Nach dem Praktischen Jahr, das ich in München und Landshut ableistete, legte ich im Frühjahr 1978 in München den dritten Abschnitt der ärztlichen Prüfung ab.